

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2020

2020 TOU3 1507

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE OPHTALMOLOGIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Lauriane MAILLARD DE LA MORANDAI

le 17 Janvier 2020

EFFICACITE DU TRAITEMENT PAR OMALIZUMAB POUR LA
KERATOCONJONCTIVITE VERNALE SEVERE DE L'ENFANT ET DE
L'ADOLESCENT : UNE SERIE DE 11 CAS

Directeur de thèse : Dr Jean-Luc FAUQUERT

JURY

| | |
|--|-----------|
| Monsieur le Professeur Pierre FOURNIE | Président |
| Monsieur le Professeur François MALECAZE | Assesseur |
| Monsieur le Professeur Vincent SOLER | Assesseur |
| Madame le Docteur Jacmine PECHMEJA | Assesseur |
| Monsieur le Docteur Jean-Luc FAUQUERT | Suppléant |

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2019

Professeurs Honoraires

| | | | |
|------------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------------|
| Doyen Honoraire | M. CHAP Hugues | Professeur Honoraire | M. FREXINOS Jacques |
| Doyen Honoraire | M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard | Professeur Honoraire | Mme GENESTAL Michèle |
| Doyen Honoraire | M. LAZORTHE Yves | Professeur Honoraire | M. GERAUD Gilles |
| Doyen Honoraire | M. PUEL Pierre | Professeur Honoraire | M. GHISOLFI Jacques |
| Doyen Honoraire | M. ROUGE Daniel | Professeur Honoraire | M. GOUZI Jean-Louis |
| Doyen Honoraire | M. VINEL Jean-Pierre | Professeur Honoraire | M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard |
| Professeur Honoraire | M. ABBAL Michel | Professeur Honoraire | M. HOFF Jean |
| Professeur Honoraire | M. ADER Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. JOFFRE Francis |
| Professeur Honoraire | M. ALBAREDE Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. LACOMME Yves |
| Professeur Honoraire | M. ARBUS Louis | Professeur Honoraire | M. LAGARRIGUE Jacques |
| Professeur Honoraire | M. ARLET Jacques | Professeur Honoraire | Mme LARENG Marie-Blanche |
| Professeur Honoraire | M. ARLET Philippe | Professeur Honoraire | M. LARENG Louis |
| Professeur Honoraire | M. ARLET-SUAU Elisabeth | Professeur Honoraire | M. LAURENT Guy |
| Professeur Honoraire | M. ARNE Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. MAGNAVAL Jean-François |
| Professeur Honoraire | M. BARRET André | Professeur Honoraire | M. LAZORTHE Yves |
| Professeur Honoraire | M. BARTHE Philippe | Professeur Honoraire | M. LEOPHONTE Paul |
| Professeur Honoraire | M. BAYARD Francis | Professeur Honoraire | M. MAGNAVAL Jean-François |
| Professeur Honoraire | M. BOCCALON Henri | Professeur Honoraire | M. MANELFE Claude |
| Professeur Honoraire | M. BONAFÉ Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. MANSAT Michel |
| Professeur Honoraire | M. BONEU Bernard | Professeur Honoraire | M. MASSIP Patrice |
| Professeur Honoraire | M. BOUNHOURE Jean-Paul | Professeur Honoraire | Mme MARTY Nicole |
| Professeur Honoraire | M. BOUTAULT Franck | Professeur Honoraire | M. MAZIERES Bernard |
| Professeur Honoraire | M. BUGAT Roland | Professeur Honoraire | M. MONROZIES Xavier |
| Professeur Honoraire | M. CAHUZAC Jean-Philippe | Professeur Honoraire | M. MOSCOVICI Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CARATERO Claude | Professeur Honoraire | M. MURAT |
| Professeur Honoraire | M. CARLES Pierre | Professeur Honoraire | M. OLIVES Jean-Pierre |
| Professeur Honoraire | M. CARRIERE Jean-Paul | Professeur Honoraire | M. PASCAL Jean-Pierre |
| Professeur Honoraire | M. CARTON Michel | Professeur Honoraire | M. PESSEY Jean-Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CATHALA Bernard | Professeur Honoraire | M. PLANTE Pierre |
| Professeur Honoraire | M. CHABANON Gérard | Professeur Honoraire | M. PONTONNIER Georges |
| Professeur Honoraire | M. CHAMONTIN Bernard | Professeur Honoraire | M. POURRAT Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CHAVOIN Jean-Pierre | Professeur Honoraire | M. PRADERE Bernard |
| Professeur Honoraire | M. CLANET Michel | Professeur Honoraire | M. PRIS Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CONTE Jean | Professeur Honoraire | Mme PUEL Jacqueline |
| Professeur Honoraire | M. COSTAGLIOLA Michel | Professeur Honoraire | M. PUEL Pierre |
| Professeur Honoraire | M. COTONAT Jean | Professeur Honoraire | M. PUJOL Michel |
| Professeur Honoraire | M. DABERNAT Henri | Professeur Honoraire | M. QUERLEU Denis |
| Professeur Honoraire | M. DALOUS Antoine | Professeur Honoraire | M. RAILHAC Jean-Jacques |
| Professeur Honoraire | M. DALY-SCHVEITZER Nicolas | Professeur Honoraire | M. REGIS Henri |
| Professeur Honoraire | M. DAVID Jean-Frédéric | Professeur Honoraire | M. REGNIER Claude |
| Professeur Honoraire | M. DELSOL Georges | Professeur Honoraire | M. REME Jean-Michel |
| Professeur Honoraire | Mme DELISLE Marie-Bernadette | Professeur Honoraire | M. ROCHE Henri |
| Professeur Honoraire | Mme DIDIER Jacqueline | Professeur Honoraire | M. ROCHICCIOLI Pierre |
| Professeur Honoraire | M. DUCOS Jean | Professeur Honoraire | M. ROLLAND Michel |
| Professeur Honoraire | M. DUFFAUT Michel | Professeur Honoraire | M. ROQUE-LATRILLE Christian |
| Professeur Honoraire | M. DUPRE M. | Professeur Honoraire | M. RUMEAU Jean-Louis |
| Professeur Honoraire | M. DURAND Dominique | Professeur Honoraire | M. SALVADOR Michel |
| Professeur Honoraire associé | M. DUTAU Guy | Professeur Honoraire | M. SALVAYRE Robert |
| Professeur Honoraire | M. ESCANDE Michel | Professeur Honoraire | M. SARRAMON Jean-Pierre |
| Professeur Honoraire | M. ESCHAPASSE Henri | Professeur Honoraire | M. SIMON Jacques |
| Professeur Honoraire | M. ESCOURROU Jean | Professeur Honoraire | M. SUC Jean-Michel |
| Professeur Honoraire | M. ESQUERRE J.P. | Professeur Honoraire | M. THOUVENOT Jean-Paul |
| Professeur Honoraire | M. FABIÉ Michel | Professeur Honoraire | M. TKACZUK Jean |
| Professeur Honoraire | M. FABRE Jean | Professeur Honoraire | M. TREMOULET Michel |
| Professeur Honoraire | M. FOURNIAL Gérard | Professeur Honoraire | M. VALDIGUIE Pierre |
| Professeur Honoraire | M. FOURNIE Bernard | Professeur Honoraire | M. VAYSSE Philippe |
| Professeur Honoraire | M. FOURTANIER Gilles | Professeur Honoraire | M. VIRENQUE Christian |
| Professeur Honoraire | M. FRAYSSE Bernard | Professeur Honoraire | M. VOIGT Jean-Jacques |

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis
 Professeur ALBAREDE Jean-Louis
 Professeur ARBUS Louis
 Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
 Professeur BOCCALON Henri
 Professeur BONEU Bernard
 Professeur CARATERO Claude
 Professeur CHAMONTIN Bernard
 Professeur CHAP Hugues
 Professeur CONTÉ Jean
 Professeur COSTAGLIOLA Michel
 Professeur DABERNAT Henri
 Professeur FRAYSSE Bernard
 Professeur DELISLE Marie-Bernadette
 Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard

Professeur JOFFRE Francis
 Professeur LAGARRIGUE Jacques
 Professeur LARENG Louis
 Professeur LAURENT Guy
 Professeur LAZORTHE Yves
 Professeur MAGNAVAL Jean-François
 Professeur MANELFE Claude
 Professeur MASSIP Patrice
 Professeur MAZIERES Bernard
 Professeur MOSCOVICI Jacques
 Professeur RISCHMANN Pascal
 Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
 Professeur SALVAYRE Robert
 Professeur SARRAMON Jean-Pierre
 Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ADOUE Daniel (C.E) Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E) Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E) Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.) Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile Médecine Interne
M. BIRMES Philippe Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul (C.E) Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E) Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David Neurologie
M. BROUCHET Laurent Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E) Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe Hépato-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick (C.E) Génétique
M. CARRERE Nicolas Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E) Cardiologie
M. CHAIX Yves Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E) Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E) Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E) Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E) Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre Ophtalmologie
M. GAME Xavier Urologie
M. GEERAERTS Thomas Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E) Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E) Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E) Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E) Nutrition
M. LAUWERS Frédéric Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E) Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E) Immunologie
M. MALAVAUD Bernard Urologie
M. MANSAT Pierre Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E) Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien Pneumologie
M. MOLINIER Laurent Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E) Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E) Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E) Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E) Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle Dermatologie
M. PAYOUX Pierre Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E) Hématologie
M. PERON Jean-Marie Hépato-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E) Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E) Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E) Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E) Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E) Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E) Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E) Pédiatrie
M. SANS Nicolas Radiologie
Mme SELVES Janick Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E) Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E) Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E) Hépato-Gastro-Entérologie

Mme BONGARD Vanina Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte Pédiatrie
M. COGNARD Christophe Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe Biologie Cellulaire et Cytologie
M. PORTIER Guillaume Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme Cardiologie
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe Neurochirurgie
Mme TREMOLLIERS Florence Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Neurologie

Mme PAVY-LE TRAON Anne

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALAVAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

| | |
|-----------------------------------|--|
| M. ARBUS Christophe | Psychiatrie |
| M. ACAR Philippe | Pédiatrie |
| M. ACCADBLED Franck | Chirurgie Infantile |
| M. ALRIC Laurent (C.E) | Médecine Interne |
| Mme ANDRIEU Sandrine | Epidémiologie |
| M. ARNAL Jean-François | Physiologie |
| Mme BERRY Isabelle (C.E) | Biophysique |
| M. BONNEVILLE Fabrice | Radiologie |
| M. BUJAN Louis (C. E) | Urologie-Andrologie |
| Mme BURA-RIVIERE Alessandra | Médecine Vasculaire |
| M. BUSCAIL Louis (C.E) | Hépto-Gastro-Entérologie |
| M. CANTAGREL Alain (C.E) | Rhumatologie |
| M. CARON Philippe (C.E) | Endocrinologie |
| M. CHAUFOUR Xavier | Chirurgie Vasculaire |
| M. CHAYNES Patrick | Anatomie |
| M. CHIRON Philippe (C.E) | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie |
| M. CONSTANTIN Arnaud | Rhumatologie |
| M. COURBON Frédéric | Biophysique |
| Mme COURTADE SAIDI Monique | Histologie Embryologie |
| M. DAMBRIN Camille | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire |
| M. DELABESSE Eric | Hématologie |
| M. DELOBEL Pierre | Maladies Infectieuses |
| M. DELORD Jean-Pierre | Cancérologie |
| M. DIDIER Alain (C.E) | Pneumologie |
| Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E) | Thérapeutique |
| M. ELBAZ Meyer | Cardiologie |
| M. GALINIER Michel (C.E) | Cardiologie |
| M. GLOCK Yves (C.E) | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel | Anatomie Pathologique |
| M. GOURDY Pierre | Endocrinologie |
| M. GRAND Alain (C.E) | Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prév. |
| M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E) | Chirurgie plastique |
| Mme GUIMBAUD Rosine | Cancérologie |
| Mme HANAIRE Hélène (C.E) | Endocrinologie |
| M. HUYGHE Eric | Urologie |
| M. KAMAR Nassim (C.E) | Néphrologie |
| M. LARRUE Vincent | Neurologie |
| M. LEVADE Thierry (C.E) | Biochimie |
| M. MALECAZE François (C.E) | Ophtalmologie |
| M. MARQUE Philippe | Médecine Physique et Réadaptation |
| M. MAURY Jean-Philippe | Cardiologie |
| Mme MAZEREEUW Juliette | Dermatologie |
| M. MINVILLE Vincent | Anesthésiologie Réanimation |
| M. OTAL Philippe | Radiologie |
| M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E) | Psychiatrie Infantile |
| M. RITZ Patrick (C.E) | Nutrition |
| M. ROLLAND Yves (C.E) | Gériatrie |
| M. ROUGE Daniel (C.E) | Médecine Légale |
| M. ROUSSEAU Hervé (C.E) | Radiologie |
| M. ROUX Franck-Emmanuel | Neurochirurgie |
| M. SAILLER Laurent | Médecine Interne |
| M. SCHMITT Laurent (C.E) | Psychiatrie |
| M. SENARD Jean-Michel (C.E) | Pharmacologie |
| M. SERRANO Elie (C.E) | Oto-rhino-laryngologie |
| M. SOULAT Jean-Marc | Médecine du Travail |
| M. SOULIE Michel (C.E) | Urologie |
| M. SUC Bertrand | Chirurgie Digestive |
| Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E) | Pédiatrie |
| Mme URO-COSTE Emmanuelle | Anatomie Pathologique |
| M. VAYSSIERE Christophe | Gynécologie Obstétrique |
| M. VELLAS Bruno (C.E) | Gériatrie |

| | |
|-------------------------------|---|
| M. AUSSEIL Jérôme | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. BERRY Antoine | Parasitologie |
| M. BOUNES Vincent | Médecine d'urgence |
| Mme BOURNET Barbara | Gastro-entérologie |
| M. CHAPUT Benoit | Chirurgie plastique et des brûlés |
| Mme DALENC Florence | Cancérologie |
| M. DECRAMER Stéphane | Pédiatrie |
| Mme FARUCH-BILFELD Marie | Radiologie et Imagerie Médicale |
| M. FAGUER Stanislas | Néphrologie |
| M. FRANCHITTO Nicolas | Addictologie |
| M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio | Chirurgie Plastique |
| M. GATIMEL Nicolas | Médecine de la reproduction |
| Mme LAPRIE Anne | Radiothérapie |
| M. LAURENT Camille | Anatomie Pathologique |
| M. LE CAIGNEC Cédric | Génétique |
| M. MARCHEIX Bertrand | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| M. MEYER Nicolas | Dermatologie |
| M. MUSCARI Fabrice | Chirurgie Digestive |
| M. REINA Nicolas | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| M. SILVA SIFONTES Stein | Réanimation |
| M. SOLER Vincent | Ophtalmologie |
| Mme SOMMET Agnès | Pharmacologie |
| Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| M. TACK Ivan | Physiologie |
| M. VERGEZ Sébastien | Oto-rhino-laryngologie |
| M. YSEBAERT Loic | Hématologie |

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

M.C.U. - P.H.

| | |
|------------------------------|---|
| M. ABBO Olivier | Chirurgie infantile |
| M. APOIL Pol Andre | Immunologie |
| Mme ARNAUD Catherine | Epidémiologie |
| Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| Mme BELLIERE-FABRE Julie | Néphrologie |
| Mme BERTOLI Sarah | Hématologie, transfusion |
| M. BIETH Eric | Génétique |
| Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie | Nutrition |
| Mme CASSAGNE Myriam | Ophthalmologie |
| Mme CASSAING Sophie | Parasitologie |
| M. CAVAIGNAC Etienne | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| Mme CHANTALAT Elodie | Anatomie |
| M. CONGY Nicolas | Immunologie |
| Mme COURBON Christine | Pharmacologie |
| Mme DAMASE Christine | Pharmacologie |
| Mme de GLISEZENSKY Isabelle | Physiologie |
| Mme DE MAS Véronique | Hématologie |
| M. DUBOIS Damien | Bactériologie Virologie Hygiène |
| Mme FILLAUX Judith | Parasitologie |
| M. GANTET Pierre | Biophysique |
| Mme GENNERO Isabelle | Biochimie |
| Mme GENOUX Annelise | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. HAMDJ Safouane | Biochimie |
| Mme HITZEL Anne | Biophysique |
| M. IRIART Xavier | Parasitologie et mycologie |
| Mme JONCA Nathalie | Biologie cellulaire |
| M. KIRZIN Sylvain | Chirurgie générale |
| Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse | Pharmacologie |
| M. LHERMUSIER Thibault | Cardiologie |
| M. LHOMME Sébastien | Bactériologie-virologie |
| Mme MONTASTIER Emilie | Nutrition |
| Mme MOREAU Marion | Physiologie |
| Mme NOGUEIRA M.L. | Biologie Cellulaire |
| Mme PERROT Aurore | Hématologie ; Transfusion |
| M. PILLARD Fabien | Physiologie |
| Mme PUISSANT Bénédicte | Immunologie |
| Mme RAYMOND Stéphanie | Bactériologie Virologie Hygiène |
| Mme SABOURDY Frédérique | Biochimie |
| Mme SAUNE Karine | Bactériologie Virologie |
| M. TAFANI Jean-André | Biophysique |
| M. TREINER Emmanuel | Immunologie |
| Mme VAYSSE Charlotte | Cancérologie |
| M. VIDAL Fabien | Gynécologie obstétrique |

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H

| | |
|------------------------------|--|
| Mme ABRAVANEL Florence | Bactériologie Virologie Hygiène |
| Mme BASSET Céline | Cytologie et histologie |
| Mme CAMARE Caroline | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. CAMBUS Jean-Pierre | Hématologie |
| Mme CANTERO Anne-Valérie | Biochimie |
| Mme CARFAGNA Luana | Pédiatrie |
| Mme CASSOL Emmanuelle | Biophysique |
| Mme CAUSSE Elizabeth | Biochimie |
| M. CHASSAING Nicolas | Génétique |
| M. CLAVEL Cyril | Biologie Cellulaire |
| Mme COLOMBAT Magali | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Mme CORRE Jill | Hématologie |
| M. DE BONNECAZE Guillaume | Anatomie |
| M. DEDOIT Fabrice | Médecine Légale |
| M. DEGBOE Yannick | Rhumatologie |
| M. DELPLA Pierre-André | Médecine Légale |
| M. DESPAS Fabien | Pharmacologie |
| M. EDOUARD Thomas | Pédiatrie |
| Mme ESQUIROL Yolande | Médecine du travail |
| Mme EVRARD Solène | Histologie, embryologie et cytologie |
| Mme FLOCH Pauline | Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit. |
| Mme GALINIER Anne | Nutrition |
| Mme GALLINI Adeline | Epidémiologie |
| Mme GARDETTE Virginie | Epidémiologie |
| M. GASQ David | Physiologie |
| M. GATIMEL Nicolas | Médecine de la reproduction |
| Mme GRARE Marion | Bactériologie Virologie Hygiène |
| M. GUIBERT Nicolas | Pneumologie ; Addictologie |
| Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline | Anatomie Pathologique |
| M. GUILLEMINAULT Laurent | Pneumologie |
| Mme GUYONNET Sophie | Nutrition |
| M. HERIN Fabrice | Médecine et santé au travail |
| Mme INGUENEAU Cécile | Biochimie |
| M. LEANDRI Roger | Biologie du dével. et de la reproduction |
| M. LEPAGE Benoit | Biostatistiques et Informatique médicale |
| Mme MAUPAS SCHWALM Françoise | Biochimie |
| M. MIEUSSET Roger | Biologie du dével. et de la reproduction |
| M. MOULIS Guillaume | Médecine interne |
| Mme NASR Nathalie | Neurologie |
| Mme QUELVEN Isabelle | Biophysique et Médecine Nucléaire |
| M. RIMAILHO Jacques | Anatomie et Chirurgie Générale |
| M. RONGIERES Michel | Anatomie - Chirurgie orthopédique |
| Mme VALLET Marion | Physiologie |
| M. VERGEZ François | Hématologie |
| M. YRONDI Antoine | Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie |

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila
Dr. BOUSSIER Nathalie

A mon maître et président du jury,

Monsieur Pierre FOURNIE

Professeur des Universités

Praticien hospitalier en ophtalmologie

Chef de service hospitalier

Je vous remercie de présider mon travail de thèse. Je vous suis très reconnaissante de votre disponibilité, de la patience et de la confiance que vous nous accordez. Je suis admirative de votre dextérité et de votre savoir clinique.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A mon maître et directeur de Thèse,

Monsieur Jean-Luc FAUQUERT

Praticien hospitalier en allergo-pédiatrie

Je vous remercie pour le temps que vous m'avez accordé, votre patience et votre disponibilité. Vous avez su me transmettre le goût pour cette surspécialité qu'est l'allergo-ophtalmologie. Je suis admirative de votre implication dans ce domaine et de tout ce que vous faites pour ces enfants en détresse. Je vous remercie également de m'avoir accompagnée dans ce travail qui m'a beaucoup apporté.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A mon maître,

Monsieur François MALECAZE,

Professeur des Universités

Praticien hospitalier en ophtalmologie

Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein de votre équipe. Mon intérêt pour l'ophtalmologie a grandi dans votre service. Je vous remercie également d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse. Vous mettez beaucoup d'énergie dans votre travail et je suis admirative de vos qualités en tant que chirurgien, clinicien et orateur.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A mon maître,

Monsieur Vincent SOLER

Professeur des Universités

Praticien hospitalier en ophtalmologie

Je te remercie pour ta patience, ta disponibilité et ton enseignement. Ta volonté, ton optimisme et ton dévouement à l'ophtalmologie est un exemple. Je te remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury pour juger mon travail.

Sois assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A mon maître,

Madame Jacmine PECHMEJA

Praticien hospitalier en ophtalmologie

Je te remercie Jacmine pour tout ce que tu m'apprends chaque jour, travailler à tes côtés est un vrai privilège. Grâce à toi, mon attirance pour l'ophtalmo-pédiatrie s'est confirmée et j'en suis ravie. J'admire la patience et la persévérance dont tu fais preuve avec les parents et les enfants. Je te remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse.

Sois assurée de ma reconnaissance et de mon respect.

Je ne remercierai jamais assez mes parents pour tout ce qu'ils ont fait pour moi durant ces longues études. Vous m'avez tellement facilité la vie, vous avez cru en moi, vous m'avez poussée à me surpasser quand vous essayiez de me faire relativiser. Toutes tes petites attentions Maman, tes services rendus Papa m'ont permis de me sentir accompagnée et soutenue. Grâce à cela j'ai pu garder confiance en moi et réussir à atteindre mes objectifs.

Merci Constance pour tes petits mots d'encouragements envoyés de chaque coin du monde.

Merci Pierric pour tous ces cafés soigneusement préparés et apportés jusque dans ma chambre pendant ma première année.

Merci Victoire pour ton soutien indéfectible à travers tes post-it laissés dans tous les coins de ma chambre à chaque fois que vous veniez me voir à Marseille.

Merci Servane pour tes acrostiches, tes dessins puis tes lettres très touchantes qui me remontaient le moral.

Merci Hubert d'avoir plongé ton nez dans le monde de la médecine que tu ne connaissais pas. Depuis la D4 au début de notre relation jusqu'à aujourd'hui, tu as tout fait pour m'aider malgré les épreuves. Et mieux encore : tu as cru en moi plus fort que moi-même ! Tu me soutiens tous les jours depuis 6 ans et tu assures le rôle de confident, de complice, de coach et de protecteur bienveillant comme un chef et je te remercie énormément pour cela.

Merci à mes amis pour tous ces bons moments passés avec vous autour de jeux, de verres, de tapas, de café ou même d'OCT ou de serpillères...

Mention particulière à Julia qui a marqué mon externat et qui continue d'être présente malgré la distance.

Merci à tous mes collègues et co-internes qui ont marqué mon internat. Certains sont même devenus des amis que j'espère garder toute la vie ! Je remercie particulièrement Saleh qui m'a sauvée plus d'une fois notamment au début de mon internat. Je pense également à Félix qui se rend très disponible, accessible et aime transmettre toujours dans la bonne humeur et avec une pointe d'humour ! Je n'oublie pas Monique et Brigitte que je considère comme les « Mamans » de l'équipe de pédiatrie. Vous créez une ambiance de sérénité malgré les conditions parfois un peu compliquées. Je suis très heureuse de travailler chaque jour avec vous.

Je remercie également l'équipe de Tarbes chez qui j'ai passé un très bon semestre : une petite équipe bienveillante avec qui j'ai eu plaisir à travailler.

Table des matières

| | |
|---|----|
| I. Introduction..... | 15 |
| A. L'allergie oculaire | 15 |
| B. La kératoconjonctivite vernale..... | 16 |
| • Symptomatologie et clinique | 19 |
| • Complications | 20 |
| • Traitement..... | 21 |
| C. L'Omalizumab..... | 24 |
| II. Matériels et Méthodes..... | 26 |
| A. Population étudiée..... | 26 |
| B. Critères d'inclusion..... | 26 |
| C. Modalités de suivi et critères de jugements | 27 |
| D. Analyses statistiques | 29 |
| III. Résultats | 30 |
| A. Résultats descriptifs | 30 |
| • La population..... | 30 |
| • La maladie..... | 32 |
| • Les données biologiques | 34 |
| • Le traitement..... | 36 |
| B. Résultats comparatifs..... | 37 |
| • Qualité de vie..... | 37 |
| • Score fonctionnel | 38 |
| • Score clinique | 39 |
| • Score de Bonini..... | 39 |
| • Résultats secondaires..... | 39 |
| IV. Discussion..... | 43 |
| V. Conclusion | 49 |
| Annexe : Tableau de score de qualité de vie à remplir quotidiennement par le patient seul ou à l'aide de ses parents..... | 50 |
| Bibliographie..... | 51 |

Abréviations

CHU : Centre hospitalier universitaire

ECP : Eosinophil cationic protein

HAS : Haute autorité de santé

IgE : Immunoglobulines E

KCV : Kératoconjonctivite vernale

KPS : Kératite ponctuée superficielle

MBP : Major basic protein

OMZ : Omalizumab

PNE : Polynucléaires éosinophiles

UV : Ultraviolet

I. Introduction

A. L'allergie oculaire

La fréquence de la pathologie allergique a augmenté de façon spectaculaire ces dernières décennies : elle concernerait 15% des consultations pour motif ophtalmologique chez le médecin généraliste (1). L'incidence des allergies oculaires oscille aujourd'hui entre 24 et 42% chez les adolescents (2) (3).

Les symptômes de l'allergie oculaire sont fréquents et le plus souvent légers. Mais il existe des formes plus sévères qui peuvent aboutir à des complications cornéennes associées à des baisses consécutives de la vision.

L'allergie oculaire peut être associée à d'autres maladies allergiques, et avoir ainsi un impact important sur les activités quotidiennes (4).

L'allergie oculaire est la conséquence d'une réaction d'hypersensibilité (HS) spécifique de la surface oculaire. La classification des allergies oculaires distingue actuellement deux types de mécanismes: IgE-médiée et non IgE-médiée (5). La voie IgE médiée correspond à l'hypersensibilité de type I dite immédiate qui conduit à la dégranulation mastocytaire et à la libération de médiateurs préformés dont l'histamine et la tryptase et de médiateurs néoformés comme les prostaglandines et les leucotriènes (eux-mêmes responsables de la libération de cytokines pro-inflammatoires par les polynucléaires éosinophiles (PNE)). Ce mécanisme est impliqué dans les conjonctivites allergiques saisonnières et perannuelles et les kératoconjonctivites vernaes et atopiques. La voie non IgE-médiée correspond à l'hypersensibilité de type IV dite retardée. Elle fait intervenir les lymphocytes T CD4+ Th2 et les PNE. Elle est impliquée dans les kératoconjonctivites vernaes et atopiques ainsi que dans les blépharo-conjonctivites de contact.

B. La kératoconjonctivite vernale

La kératoconjonctivite vernale (KCV) est, comme la kératoconjonctivite atopique, une forme grave d'allergie oculaire, bilatérale et asymétrique. Bien que le mot vernal soit évocateur d'une atteinte saisonnière, la maladie peut également se prolonger toute l'année, en particulier sous les tropiques. Le plus souvent, les poussées inflammatoires évoluent de mars à octobre mais 23% des patients auraient des signes tout au long de l'année (6).

La KCV atteint le plus souvent les enfants et jeunes adultes. Le sexe-ratio est très en faveur des garçons (7). Sa prévalence est évaluée environ à 1,2 à 10,6/10 000 soit 3,2/10 000 habitants en Europe occidentale avec une prévalence des formes avec complications cornéennes de 0,8/10 000 (8). Son impact sur la qualité de vie des patients et de leurs parents est très important et souvent sous-estimé. Elle peut favoriser un absentéisme et avoir ainsi un retentissement sur le niveau scolaire. La KCV guérit le plus souvent après la puberté (9).

Le diagnostic précoce et un suivi régulier sont nécessaires. Beaucoup de KCV sont mal voire non diagnostiquées, ou mal suivies alors que les complications de cette maladie peuvent être très graves, avec des déficiences visuelles parfois sévères (10). Souvent, les patients ont souffert pendant de longues années, après de nombreux allers-retours entre l'ophtalmologiste et l'allergologue avant de bénéficier d'un diagnostic précis (11).

La pathogénèse de la KCV est complexe et multifactorielle car elle met en jeu l'interaction des systèmes immunitaires, nerveux et endocriniens et est associée à des facteurs environnementaux (12) (13) (14) (15).

Le terrain atopique est relevé chez 50% des patients selon Leonardi (7). En effet, la moitié de ses patients ont des tests cliniques de l'allergie négatifs tels que les prick-tests et le dosage sérique d'IgE spécifiques. Le bilan peut alors être complété par un test de provocation conjonctival ou par un dosage des PNE dans les larmes, les sécrétions ou sur un frottis conjonctival. Le dosage d'IgE spécifiques dans les larmes est rarement réalisé alors qu'il permet de prouver la sensibilisation locale. Mais rappelons que tous ces examens n'étudient que la voie IgE-médiée de l'allergie. Cela

confirme bien que la KCV est une maladie allergique qui implique aussi l'hypersensibilité retardée.

Des études récentes évoquent un mécanisme impliquant les lymphocytes T différenciés en lymphocyte Th2 présents au niveau de la conjonctive. Ils répondraient de façon exagérée à des antigènes communs avec pour conséquence une production de cytokines en particulier IL-3, IL-4 et IL-5 respectivement responsables de la différenciation des mastocytes, d'une hyperproduction d'IgE via l'activation des lymphocytes B et de la différenciation des éosinophiles (16) (17). Les polynucléaires éosinophiles sécrètent des protéines cytotoxiques telles que MBP (major basic protein) et ECP (eosinophil cationic protein) qui sont impliquées dans les atteintes cornéennes. Elles sont retrouvées à des taux anormalement élevés dans les larmes des patients atteints de KCV (18).

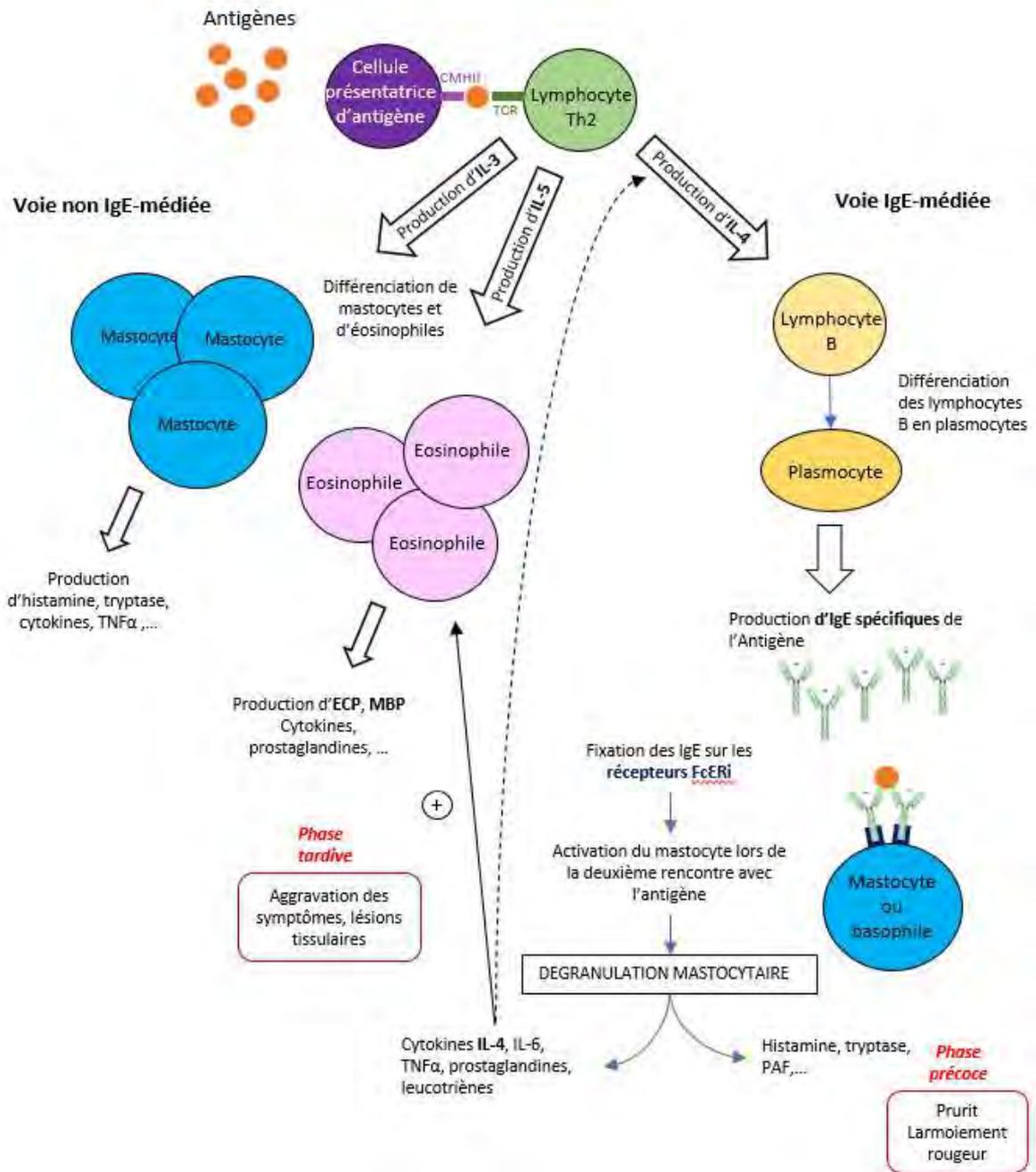


Figure 1 : Cascade d'activation lors de la sensibilisation à un allergène dans le cadre d'une KCV

- Symptomatologie et clinique

La KCV se manifeste par une rougeur oculaire, un prurit intense, des larmoiements, un écoulement muqueux avec des yeux collés le matin, des brûlures oculaires, et surtout une photophobie (19) (17). Les enfants atteints de KCV cherchent l'ombre, ils portent généralement des lunettes de soleil et une casquette. En effet, ils ont une hyperréactivité conjonctivale à des stimuli non spécifiques en particulier aux rayons UV (12) (20).

Rhinite, asthme et eczéma atopique peuvent être associés (21). Parfois, les symptômes oculaires annoncent une maladie asthmatique.

Cliniquement, la KCV peut se présenter sous trois formes : tarsale, limbique et mixte.

La forme tarsale se traduit par une inflammation des conjonctives tarsales avec présence de papilles géantes le plus souvent au niveau de la conjonctive tarsale supérieure (le retournement de la paupière est donc indispensable quel que soit l'âge du patient). Elles sont parfois responsables d'un ptosis mécanique secondaire (22).



Figure 2 : Papilles géantes sur la conjonctive palpébrale supérieure avec sécrétions épaisses entre les papilles, lors d'un retournement de la paupière supérieure (rapport de la SFO sur la surface oculaire)

Dans la forme limbique, on retrouve souvent des grains de Trantas (infiltrats inflammatoires riches en éosinophiles), accompagnés dans les formes les plus sévères, d'un bourrelet limbique. Certaines formes limbiques de KCV moins sévères peuvent passer inaperçues ou simuler une allergie saisonnière.

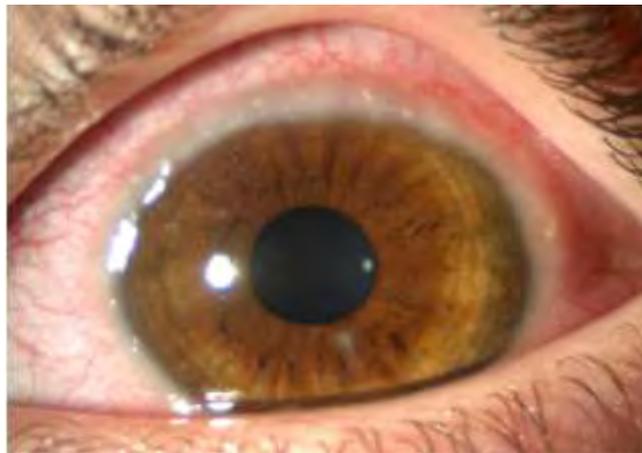


Figure 3 : Bourrelet limbique avec nombreux Grains de Trantas au niveau du limbe supérieur. (Rapport de la SFO sur la surface oculaire)

- Complications

L'inflammation cornéenne chronique peut être responsable au minimum d'une kératite ponctuée superficielle (KPS) qui peut devenir coalescente et évoluer vers une érosion voire une ulcération cornéenne appelée ulcère vernal. Elle est généralement liée à une atteinte tarsale supérieure et par conséquent touche le plus souvent la moitié supérieure de la cornée. L'ulcère vernal peut laisser une cicatrice annulaire sous-épithéliale (par atteinte de la membrane de Bowman). S'il n'est pas traité à temps, l'ulcère peut se combler de dépôts de fibrine et mucus et former ainsi une plaque vernale. Cette plaque nécessite un grattage chirurgical pour permettre la cicatrisation de la cornée.

Les séquelles cornéennes permanentes sont à type de taie cornéenne et présentent un risque d'amblyopie surtout chez les enfants de moins de 7 ans (23).

L'incidence du kératocône est plus élevée chez les atopiques et les patients atteints de KCV (24) (10).

Les séquelles visuelles définitives concerneraient 6% des patients (6).

Les complications peuvent être également secondaires au traitement qui repose encore beaucoup sur les corticoïdes locaux. Ces enfants sont ainsi à risque de développer une cataracte, une hypertension oculaire voire un glaucome (6).

- Traitement

Il existe actuellement un algorithme de traitement standard de référence pour la KCV (25) publié en février 2019.

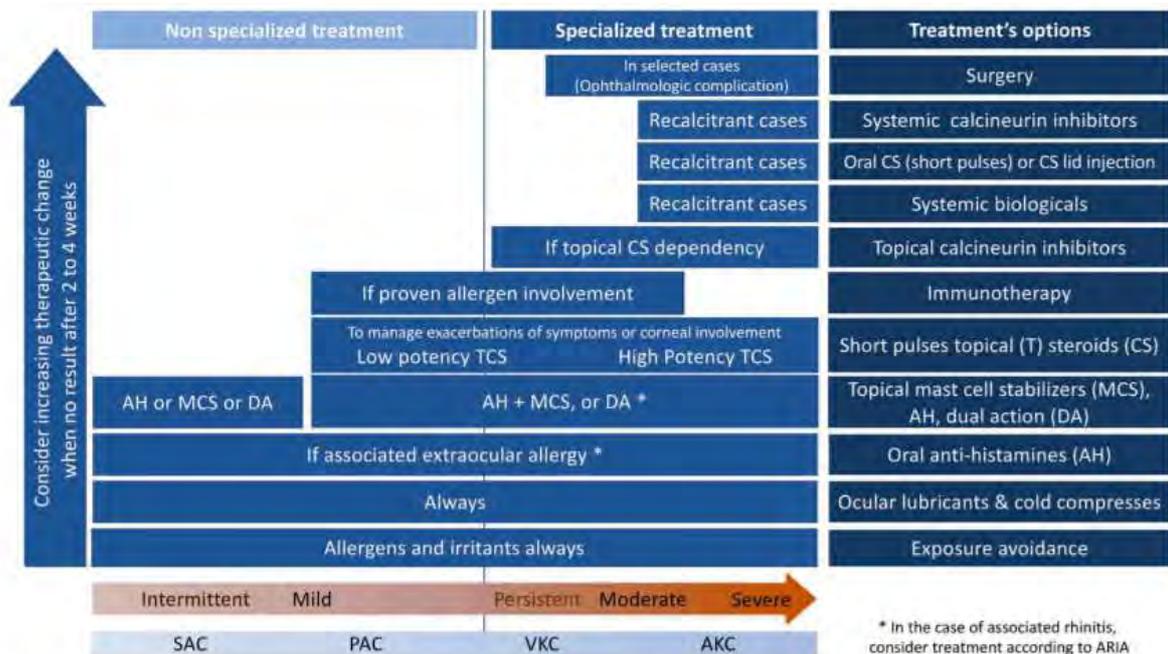


FIGURE 2 Treatment of different forms and different severities of ocular allergies based on recommendations given by the TF. AH, antihistamines; AKC, atopic keratoconjunctivitis; CS, steroids; DA, dual actions; MCS, mast cell stabilizers; PAC, perennial allergic conjunctivitis; SAC, seasonal allergic conjunctivitis; T, topical; TCS, topical corticosteroids; VKC, vernal keratoconjunctivitis

Figure 4 : Algorithme de traitement proposé par Leonardi en février 2019

Le traitement doit être instauré le plus rapidement possible et doit faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler toute complication cornéenne. Il doit être personnalisé.

La base du traitement consiste à éviter tous les facteurs déclenchants ou aggravants : une éviction de l'allergène quand il est identifié, une protection face aux stimuli non spécifiques en particulier le soleil grâce à des lunettes de soleil (indice UV 3 ou 4) et une casquette à longue visière.

L'utilisation de collyres sans conservateurs est fortement recommandée pour réduire les conséquences de l'hypersensibilité.

Le lavage des mains est conseillé et le frottement des yeux à proscrire.

Des lavages pluriquotidiens des culs-de-sac conjonctivaux au sérum physiologique froid réduisent le contact avec les allergènes et les médiateurs inflammatoires. L'application de compresses imbibées d'eau froide peut soulager les démangeaisons et diminuer l'inflammation.

Les larmes artificielles permettent de prévenir les complications cornéennes et de lutter contre la sécheresse oculaire souvent associée.

Les antidégranulants mastocytaires sont un pilier de la prophylaxie. Ils ont une courte durée d'action et doivent être par conséquent instillés plusieurs fois par jour.

Les antihistaminiques H1 peuvent être prescrits par voie locale ou générale. Ils ont une plus longue durée d'action et sont plus efficaces en association avec les antidégranulants mastocytaires. La voie locale est préférée en cas d'atteinte oculaire isolée. Si le patient souffre également de rhinite, l'antihistaminique par voie générale est efficace sur la rhinorrhée et le prurit oculo-nasal.

L'expérience montre qu'il peut être profitable d'alterner deux collyres différents pour améliorer la tolérance et réduire le risque de phénomènes d'échappement thérapeutique.

Ces derniers traitements sont indispensables. Ils constituent la base du traitement des KCV mais s'avèrent le plus souvent insuffisants pour contrôler les poussées inflammatoires de la plupart des kératoconjonctivites vernales.

Pour prendre en charge les poussées inflammatoires. On a donc recours aux corticoïdes locaux qui doivent être utilisés à forte dose, en cure courte et de façon précoce, dès le début de la poussée inflammatoire. Leur utilisation prolongée ou répétée peut être à l'origine de complications redoutables, en particulier chez l'enfant.

Des injections supratarsales de triamcinolone peuvent permettre une amélioration significative des symptômes et signes de la KCV (26) (27) mais peuvent être à l'origine de complications sévères et d'une récurrence chez la majorité des patients dans les 6 mois (26).

La ciclosporine A dosée de 0,5 à 2% permet de limiter le recours aux corticoïdes chez les patients corticodépendants ou corticorésistants (28) (29) (30) (31). Elle a une bonne tolérance (32). L'inconvénient est l'accessibilité puisqu'elle n'est préparée que par quelques pharmacies hospitalières. De plus, certains patients ne sont pas répondeurs ou sont intolérants (29).

L'immunothérapie spécifique peut être d'une grande aide pour les patients lorsqu'un allergène a été identifié et lorsque sa responsabilité a été objectivée dans l'acutisation des symptômes oculaires par la pratique d'un test de provocation spécifique.

Quelques études mettent en avant l'effet du Tacrolimus 0,1% en topique sur l'atténuation des papilles géantes, ce qui est un facteur clé pour réduire les atteintes cornéennes. L'effet du Tacrolimus n'est pas immédiat et nécessite 1 à 2 semaines (33).

Le Tacrolimus 0,03% en pommade n'a pas été approuvé pour l'application conjonctivale même si elle semble avoir des effets intéressants pour certains patients (34).

Le grattage cornéen est indispensable pour la cicatrisation des plaques vernales.

La photokératectomie thérapeutique peut favoriser la cicatrisation d'un ulcère vernal (23).

La cryoablation des pavés palpébraux a été proposée mais elle est pourvoyeuse de cicatrices avec fibrose conjonctivale. D'autres traitements (greffe conjonctivale autologue ou greffe de muqueuse) sont actuellement délaissés.

La greffe de membrane amniotique a été décrite comme un traitement efficace dans les ulcères profonds et les amincissements cornéens en dépit d'une baisse de la transparence cornéenne. Elle serait même efficace pour le traitement des papilles géantes (35).

Le traitement des complications repose sur une rééducation de l'amblyopie, le port de lentilles de contact rigides en cas d'astigmatisme irrégulier, la greffe lamellaire de cornée en cas de cicatrice stromale.

L'aide psychologique aux parents et à l'enfant est un traitement complémentaire essentiel, qu'il ne faut pas négliger pour tenter de réduire l'impact de la maladie sur la qualité de vie des enfants atteints de KCV.

C. L'Omalizumab

L'Omalizumab (OMZ) est un anticorps anti-IgE monoclonal humanisé mis au point en 2000.

L'anti-IgE se lie au domaine Ce3 des IgE circulants produisant alors un complexe immun inactif, incapable de se fixer sur les récepteurs de haute affinité aux IgE (FcεR1) à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Ces anti-IgE empêchent ainsi la dégranulation des mastocytes. De plus, le rétrocontrôle négatif diminue l'expression des récepteurs FcεR1 à leur surface.

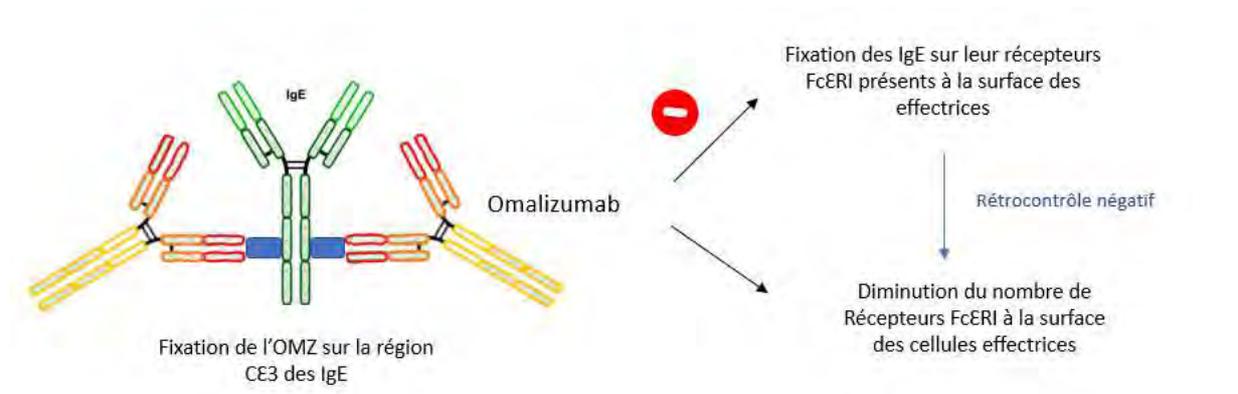


Figure 5 : Formation d'un complexe immun circulant inactif

L'Omalizumab a été initialement prescrit dans l'asthme sévère atopique de l'adulte (AMM en France en 2005). Plusieurs études mettent en avant son efficacité sur la diminution de la fréquence des exacerbations et du recours aux corticoïdes (36) . Sa prescription est réservée aux pneumologues et pédiatres pour l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

Depuis 2014, il peut être prescrit par les dermatologues, les médecins internistes et les pédiatres pour traiter l'urticaire chronique spontané résistant aux traitements classiques (37) (38) (39).

Il a également montré ponctuellement son efficacité dans la rhinite allergique (40), les allergies alimentaires (41), l'allergie au venin d'hyménoptères et les allergies oculaires graves (42) (43) (44) (45) (46).

L'Omalizumab est administré par voie sous-cutanée toutes les 2 à 4 semaines, à une dose variable en fonction du poids et du taux sérique d'IgE totales, de l'ordre de 450 à 600 mg par injection.

Toutes les études réalisées notamment pour l'asthme sévère ont montré une bonne tolérance de l'Omalizumab. Les effets secondaires sont mineurs à court terme et sont à type d'arthralgies, de douleurs diffuses, d'asthénie et de douleur au point d'injection. Il existe un très faible risque d'anaphylaxie et une absence d'augmentation du risque de cancer à long terme (47).

II. Matériels et Méthodes

A. Population étudiée

Cette étude monocentrique rétrospective observationnelle a inclus des patients avec un diagnostic clinique avéré de KCV. Ces patients étaient suivis par un ophtalmologue de ville ou hospitaliser et ont été adressés à la consultation d'ophtalmo-allergologie de l'enfant à l'hôpital Gabriel Montpied à Clermont-Ferrand. Cette consultation existe depuis 1994 et fait intervenir un ophtalmologue expert en surface oculaire et un pédiatre allergologue. Ces patients avaient déjà consulté un ou plusieurs spécialiste(s), il s'agit donc d'un recrutement secondaire ou tertiaire.

B. Critères d'inclusion

Les patients sélectionnés pour recevoir le traitement par Omalizumab devaient :

- 1) Être suivis régulièrement à la consultation depuis plus d'un an pour une kératoconjonctivite vernale certaine, quelle que soit la forme clinique.
- 2) Présenter un diagnostic de KCV avéré, non contrôlé par un traitement de fond bien conduit.
- 3) Avoir un âge minimum de 6 ans.

L'absence de contrôle était définie par un des trois critères suivants :

- Plus de 3 poussées par saison justifiant des corticoïdes locaux (printemps-été)
- Deux interventions sur la surface oculaire pour complication de la KCV dans l'année
- Qualité de vie très altérée : déscolarisation et/ou arrêt d'une activité de loisir

C. Modalités de suivi et critères de jugements

Lors de la première consultation de prise en charge, un bilan systématique était réalisé comprenant un bilan sanguin et lacrymal. A cette occasion, il était remis au patient un calendrier avec une cotation de 0 (aucune gêne liée à sa maladie) à 10 (lourd retentissement sur sa qualité de vie) pour évaluer lui-même ou à l'aide de ses parents, le retentissement sur sa qualité de vie, jour après jour (voir calendrier en annexe). Le patient était ensuite revu lors de consultations de suivi entre 2 et 6 fois par an selon la gravité de la maladie. Il était, dans certains cas, nécessaire de faire revenir le patient pour réaliser un test de provocation conjonctival.

Le suivi s'est effectué sur l'année précédant l'introduction de l'OMZ jusqu'à la dernière consultation.

A chaque consultation, il était noté le nombre de poussées symptomatiques, le nombre de consultations urgentes chez un ophtalmologue et le nombre de gouttes de corticoïdes instillées depuis la dernière consultation. Lors de la consultation, le patient cotait le prurit, les larmoiements, les sécrétions, la photophobie et la rougeur conjonctivale sur une échelle de 0 à 3, ce qui nous permettait de calculer un score fonctionnel total sur 15.

| Signes fonctionnels | Score fonctionnel | Score fonctionnel total |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| <i>Prurit</i> | 0 à 3 | 0 à 15 |
| <i>Larmoiement</i> | 0 à 3 | |
| <i>Sécrétions</i> | 0 à 3 | |
| <i>Photophobie</i> | 0 à 3 | |
| <i>Rougeur conjonctivale</i> | 0 à 3 | |

Figure 6 : Calcul du score fonctionnel total

L'examen clinique à la lampe à fente permettait de classer l'atteinte palpébrale, limbique et cornéenne en quatre stades : absente, minimale, modérée et sévère soit 0 pour l'absence de signe clinique, 1 respectivement pour la présence de micropapilles ou macropapilles non turgescents non inflammatoires sans sécrétion, quelques grains de Trantas, une kératite ponctuée superficielle minimale, 2 pour des papilles géantes turgescents, peu inflammatoires avec quelques sécrétions, des grains de Trantas sur plus d'un quadrant limbique, une kératite ponctuée superficielle modérée diffuse ou 3 pour des papilles géantes très inflammatoires avec beaucoup de sécrétions, un bourrelet limbique, une kératite sévère confluyente ou un ulcère ou une plaque vernale. Le total donnant un résultat entre 0 et 18, le score étant calculé pour chaque œil sur 9.

| Localisation | Atteinte clinique | Score clinique | Score clinique total |
|---------------------|---|-----------------------|-----------------------------|
| <i>Paupières</i> | Absence d'atteinte | 0 | 0 à 9 |
| | Micropapilles ou macropapilles non turgescents non inflammatoires, sans sécrétion | 1 | |
| | Papilles géantes turgescents peu inflammatoires avec quelques sécrétions | 2 | |
| | Papilles géantes très inflammatoire avec beaucoup de sécrétions | 3 | |
| <i>Limbe</i> | Absence d'atteinte | 0 | |
| | Quelques grains de Trantas | 1 | |
| | Grains de Trantas sur plus d'un quadrant limbique | 2 | |
| | Bourrelet limbique | 3 | |
| <i>Cornée</i> | Absence d'atteinte | 0 | |
| | KPS minimale | 1 | |
| | KPS modérée diffuse | 2 | |
| | KPS sévère confluyente, ulcère ou plaque vernale | 3 | |

Figure 7 : Score clinique de 0 à 9 calculé pour chaque œil

KPS : kératite ponctuée superficielle

Enfin, nous avons utilisé le score de Bonini, fonctionnel et clinique en 5 grades. Le grade 0 correspond à une absence de signe fonctionnel et une cornée saine, le grade 1 à la présence de signes fonctionnels légers, le grade 2 est atteint si le patient se

plaint d'une photophobie, la présence d'une kératite ponctuée superficielle caractérise le grade 3 et si cette dernière est sévère ou qu'il existe un ulcère il s'agit d'un grade 4.

| | <i>Fonctionnel</i> | <i>Clinique</i> |
|----------------|------------------------------|--|
| Grade 0 | Absence de signe fonctionnel | Cornée saine |
| Grade 1 | Signes fonctionnels légers | Cornée saine |
| Grade 2 | Photophobie | Cornée saine |
| Grade 3 | +/-Photophobie | KPS |
| Grade 4 | +/-Photophobie | KPS sévère ou ulcère ou plaque vernale |

*Figure 8 : Score clinico-fonctionnel de Bonini
KPS : kératite ponctuée superficielle*

D. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 13; StataCorp, College Station, Texas, USA), en considérant un risque d'erreur de première espèce bilatéral de 5%. La population est décrite par des effectifs et pourcentages associés pour les variables catégorielles, et par la moyenne \pm écart-type ou la médiane [intervalle interquartile] pour les variables quantitatives, au regard de leur distribution statistique. Afin d'étudier l'évolution de la qualité de vie des patients, les données du score de qualité de vie ont été moyennées sur 15 jours et sur 30 jours. L'évolution de ces scores moyennés a ensuite été évaluée en considérant des modèles linéaires mixtes, afin de prendre en compte la variabilité inter et intra sujet, via un effet aléatoire « patient ». Ces analyses ont également été ajustées sur la saison. Les différents paramètres quantitatifs mesurés (score fonctionnel, score clinique, score clinico-fonctionnel de Bonini, nombre de poussées, etc.) ont été comparés avant et après la mise sous OMZ, en considérant toutes les données simultanément, via des modèles linéaires mixtes, avec une variable « temps » à deux modalités (avant/après mise sous OMZ). Ces analyses étaient ajustées sur le délai entre la mesure et la mise sous OMZ, et sur la saison. Enfin, l'étude des facteurs associés à l'évolution de ces paramètres quantitatifs a été réalisée avec des modèles linéaires mixtes, en considérant une interaction groupe x temps. Dans ce cas-là, la variable « temps » avaient deux modalités (avant/après mise sous OMZ) et la variable « groupe » correspondait à différents paramètres dichotomiques (eczéma oui/non, asthme oui/non, etc.).

III. Résultats

A. Résultats descriptifs

- La population

Cette étude a concerné 11 patients, une fille et dix garçons. L'âge moyen de la population était de 12,4 ans (6 ans pour le plus jeune, 18 ans pour le plus âgé). Ils avaient tous des antécédents allergiques personnels et familiaux. 63,6 % avaient un antécédent d'eczéma, 72,7% avaient un antécédent d'asthme, 90,9% un antécédent de rhinite et 36,3% un antécédent d'allergie alimentaire.

10 patients ont eu des prick-tests positifs et 1 seul patient a eu des tests négatifs.

Pour les 6 patients qui ont subi un test de provocation conjonctival, il était positif. Les allergènes avaient tous été responsables d'une réaction cutanée significative lors des prick-tests. Les autres patients n'ayant pas pu bénéficier de ce test pour des raisons d'indisponibilité des allergènes.

Analyse descriptive des caractéristiques des patients

- Variables qualitatives

| | n (%) |
|--|------------|
| Sexe | |
| Garçon | 10 (90,9%) |
| Fille | 1 (9,1%) |
| ATCD allergique familial | |
| 1 antécédent familial au 1er degré | 7 (64%) |
| 2 antécédents familiaux au 1er degré | 4 (36%) |
| ATCD personnel d'asthme | |
| Oui | 8 (73%) |
| Non | 3 (27%) |
| ATCD personnel d'allergie alimentaire | |
| Non | 7 (64%) |
| Oui | 4 (36%) |
| ATCD personnel d'eczéma | |
| Oui | 7 (64%) |
| Non | 4 (36%) |
| ATCD personnel de rhinite | |
| Oui | 10 (90,9%) |
| Non | 1 (9,1%) |
| Test de Provocation Conjonctivale | |
| Pollens de graminés | 4 (36%) |
| Acariens | 3 (27%) |
| Alternaria | 1 (9,1%) |
| Non réalisés | 5 (45%) |

- Variables quantitatives

| | moyenne (écart-type) | médiane [Q25-75] | min | max | n |
|--------------|----------------------|-------------------|------|------|----|
| Âge | 12,4 (3,75) | 13,0 [10,0; 14,5] | 6,0 | 18,0 | 11 |
| Poids | 44,2 (14,1) | 48,0 [34,5; 55,0] | 20,0 | 60,0 | 11 |

- La maladie

Les symptômes ont permis de relever 45% de formes saisonnières et 54% de formes perannuelles.

Au niveau clinique, la forme mixte est largement prédominante. Elle représentait 72% des patients contre 18% de forme tarsale et 9% de forme limbique.

Dans 63,6%, un eczéma palpébral était associé.

Un retentissement psychologique majeur a été noté chez 54,5% des patients et il était important chez 36,3%. La maladie a conduit à un absentéisme scolaire et un arrêt du sport chez 64,6% des enfants.

8 patients avaient eu une complication grave de la kératoconjonctivite vernale ou secondaire aux corticoïdes. La moitié avait été traitée pour une plaque vernale par grattage au bloc opératoire et greffe(s) de membrane amniotique. 3 patients avaient une fibrose tarsale irréversible. 1 patient était traité pour un glaucome cortisonique et 1 patient avait une opacification cornéenne bilatérale avec une acuité visuelle chiffrée à 1/10. 1 patient avec un ulcère vernal s'est compliqué d'un abcès cornéen.

Analyse descriptive des caractéristiques de la KCV

- Variables qualitatives

| | n (%) |
|-------------------------------------|---------|
| Atteinte sur l'année | |
| Perannuelle | 6 (55%) |
| Saisonnaire | 5 (45%) |
| Forme | |
| Mixte | 8 (73%) |
| Palpébrale | 2 (18%) |
| Limbique | 1 (9%) |
| Eczéma paupière | |
| Oui | 7 (64%) |
| Non | 4 (36%) |
| Retentissement psychologique | |
| Majeur | 6 (55%) |
| Important | 4 (36%) |
| Absent | 1 (9%) |
| Absentéisme | |
| Oui | 7 (64%) |
| Non | 4 (36%) |
| Arrêt sport | |
| Oui | 7 (64%) |
| Non | 4 (36%) |
| Complications de la KCV | |
| Fibrose tarsale | 3 (27%) |
| Ulcère ou plaque vernale | 4 (36%) |
| Opacification cornéenne totale | 1 (9%) |
| Abcès cornéen | 1 (9%) |

Au moment de l'inclusion, 10 patients étaient traités par Ciclosporine 1 ou 2%, un seul patient n'avait pas la ciclosporine au moment de l'introduction de l'OMZ car ce traitement s'est avéré inefficace dans les semaines précédant la mise sous OMZ. 10 patients avaient un antihistaminique oral en plus des antihistaminiques et antidégranulants mastocytaires locaux. 7 étaient en cours d'immunothérapie spécifique.

- Les données biologiques

1 patient seulement avait un taux d'IgE normal, 36,4% avaient une hyperIgE (dosage sérique des IgE totales > 1500UI/ml) et 54,5% avaient un taux d'IgE totales au-dessus de la normale (soit > 120 UI/ml après 12 ans et supérieur à l'âge multiplié par 10 avant 12 ans).

63,6% des patients avaient un taux d'éosinophiles supérieur à la normale (PNE > 0,5/L) mais aucun n'avait des valeurs qui définissent l'hyperéosinophilie (PNE > 1,5/L).

La recherche de polynucléaires éosinophiles dans les larmes a été pratiquée chez 8 patients. Ils ont été retrouvés très nombreux chez 27,3% des patients, nombreux chez le même nombre de patients, en faible quantité et absent chez 9% dans les deux cas. Un seul patient n'avait pas d'éosinophile dans les larmes comme chez le sujet sain.

Le dosage d'ECP (Eosinophil Cationic Protein) a été effectué dans le sang et les larmes avec la même technique immuno-enzymatique chez tous les patients. Les taux d'ECP dans le sang étaient tous élevés chez ces patients atopiques : 18% des patients ont un taux supérieur à 200 µg/L, un patient (9%) a un taux entre 100 et 200 µg/L, 18% des patients ont un taux entre 50 et 100 µg/L et 27% entre 30 et 50 µg/L. Les normes du dosage lacrymal ne sont pas connues. Le taux d'ECP dans les larmes a dépassé la valeur maximale mesurable (200 µg/L) chez 6 patients soit 55% des patients.

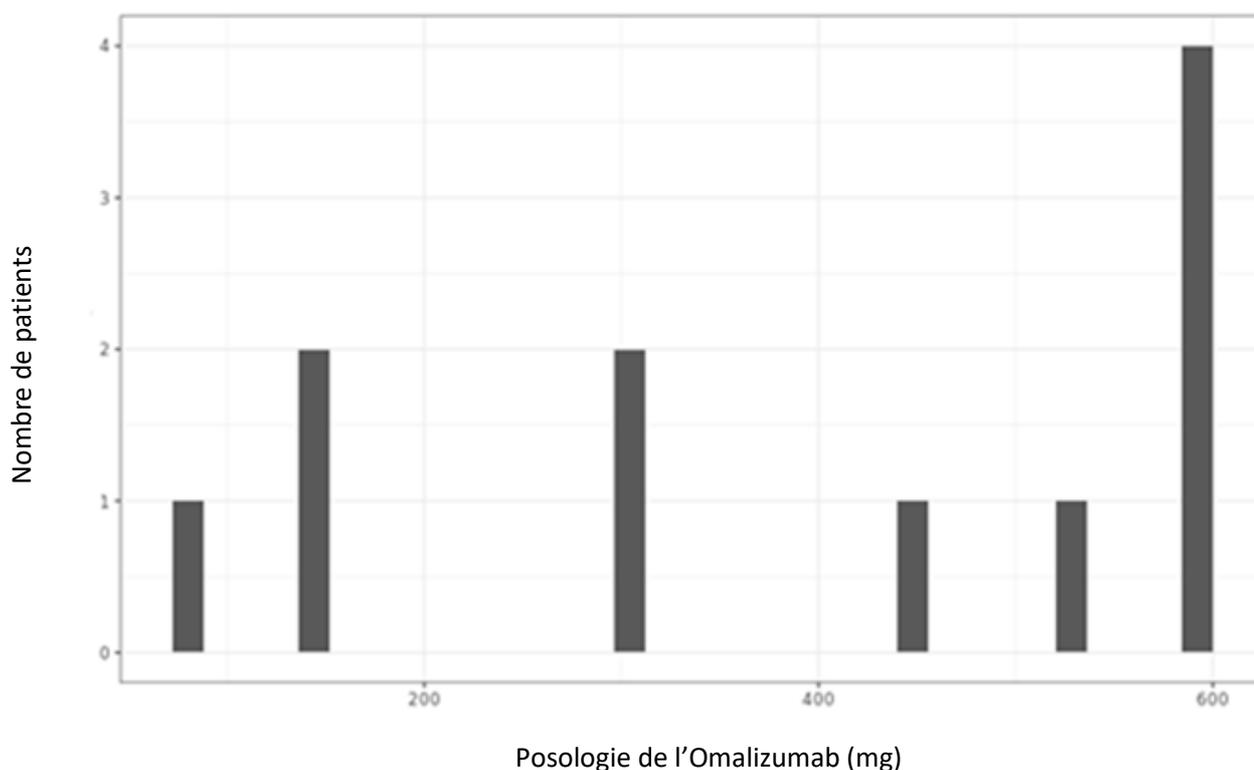
Analyse descriptive des caractéristiques biologiques des patients

- Variables qualitatives

| | n (%) |
|----------------------------------|---------|
| IgE totales | |
| HyperIgE | 4 (36%) |
| IgE > Normale pour l'âge | 6 (55%) |
| IgE normales | 1 (9%) |
| PNE sang (éléments par L) | |
| >1,0/L | 5 (45%) |
| >0,5/L | 2 (18%) |
| >0,3/L | 4 (36%) |
| ECP sang (N=1,8 à 18µg/L) | |
| >200 µg/L | 2 (18%) |
| >100 µg/L | 1 (9%) |
| >50 µg/L | 2 (18%) |
| >30 µg/L | 3 (27%) |
| Non dosés | 3 (27%) |
| PNE larmes | |
| Très Nombreux | 3 (27%) |
| Nombreux | 3 (27%) |
| Faible quantité | 1 (9%) |
| Absent | 1 (9%) |
| Non dosés | 3 (27%) |
| ECP larmes | |
| >200 µg/L | 6 (55%) |
| >100 µg/L | 1 (9%) |
| >50 µg/L | 1 (9%) |
| Non dosés | 3 (27%) |

- Le traitement

La posologie de l'OMZ et le rythme des injections étaient décidés selon les règles de prescription du fabricant selon le poids et le taux sérique d'IgE totales circulantes. Les enfants ont reçu entre 75mg et 600mg avec 1 (45%) ou 2 (55%) injections par mois.



| Posologie de l'Omalizumab (mg) | Moyenne (écart-type) | Médiane [Q25-75] | min | max | n |
|--------------------------------|----------------------|------------------|-----|-----|----|
| Posologie de l'Omalizumab (mg) | 395 (207) | 450 [225; 600] | 75 | 600 | 11 |

Figure 9 : Analyse descriptive de la variable « Posologie de l'OMZ » : distribution de la posologie de l'OMZ

Il a été rapporté des effets secondaires suite aux injections chez 3 patients. Le premier avait une posologie de 300 mg toutes les 2 semaines et a eu un érythème local à 3 reprises entraînant l'arrêt de l'OMZ. Le second avait présenté une asthénie avec des douleurs abdominales et une réaction cutanée locale pour une posologie de 525mg toutes les 2 semaines. L'OMZ a malgré tout été poursuivi. Le dernier s'est plaint de céphalées accompagnées d'une diarrhée et d'une anorexie alors qu'il recevait une

injection de 75mg toutes les 4 semaines. L'OMZ n'a pas été arrêté car ces effets sont restés transitoires. Un patient a présenté au cours de son traitement par OMZ, une éruption cutanée étendue mais qui a été attribuée à une poussée d'eczéma plutôt qu'à une véritable toxidermie. Par principe, l'OMZ a été arrêté et il n'a pas été nécessaire de le reprendre car le patient n'a pas présenté de récurrence de poussée de KCV sous ciclosporine 1%.

B. Résultats comparatifs

- Qualité de vie

En ce qui concerne les résultats comparatifs entre avant la mise sous Omalizumab et après son introduction, la qualité de vie n'a pu être analysée que pour 8 patients sur 11 en raison de données manquantes.

Pour chaque patient, la qualité de vie a été moyennée tous les 15 jours. La quinzaine « 0 » correspond aux 15 jours précédant l'introduction de l'OMZ, la quinzaine « 1 » correspond aux 15 premiers jours à partir de l'introduction de l'OMZ. A noter que la quinzaine « 0 » n'a été obtenue que sur 10 jours pour 1 patient car on seulement 10 mesures étaient disponibles avant l'introduction de l'OMZ.

Pour la quinzaine « 0 », la qualité de vie était en moyenne de $2,35 \pm 1,57$. Le score de qualité de vie est ensuite passé à $1,34 \pm 0,74$ lors de la première quinzaine suivant l'introduction de l'OMZ. L'évolution, en l'occurrence, la diminution du score de qualité de vie (ce qui correspond à une amélioration de la qualité de vie), d'après les valeurs moyennes, est statistiquement significative ($p=0,011$), de même entre la quinzaine « 0 » et la quinzaine « 2 » ($p= 0,006$). Les mêmes résultats sont obtenus en ajustant sur la saison.

Si les calculs sur la qualité de vie sont moyennés sur 1 mois, les résultats sont encore plus francs. A noter, que pour 3 patients, nous n'avons des données que sur les 10 jours, 19 jours et 23 jours avant la date d'introduction de l'OMZ. La qualité de vie était en moyenne de $2,65 \pm 1,61$ au cours du mois « 0 » soit lors des 30 jours avant l'introduction de l'OMZ puis elle est passée à $1,30 \pm 1,01$ au cours du mois « 1 ». L'amélioration de la qualité de vie de ces patients est statistiquement significative entre

le mois « 0 » et le mois « 1 » ($p < 0,001$), de même entre le mois « 0 » et le mois « 2 » ($p = 0,001$). Les résultats sont les mêmes en ajustant sur la saison.

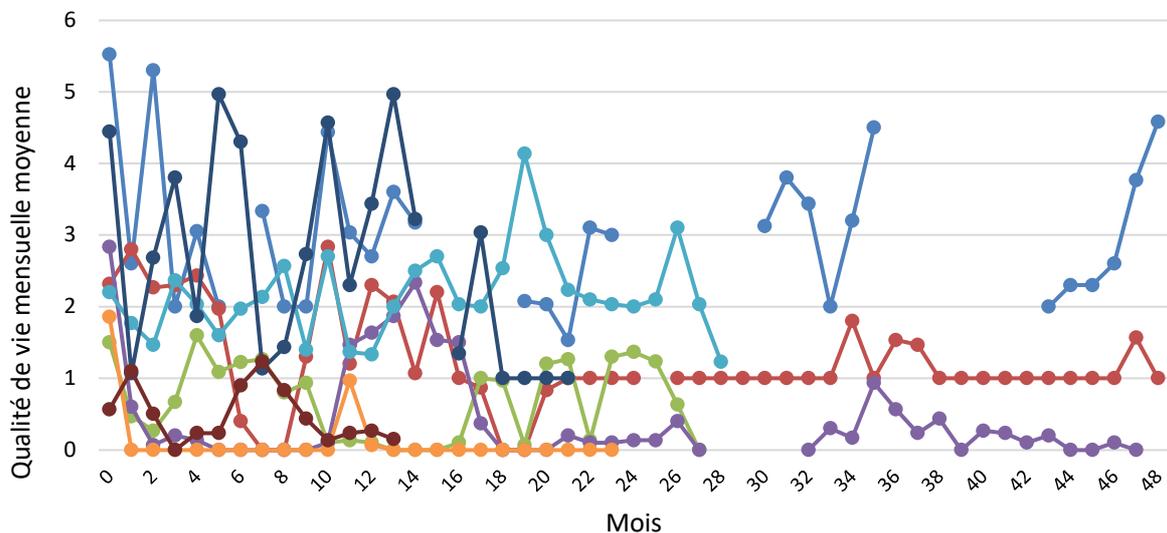


Figure 10 : Qualité de vie moyenne des patients au cours des 48 mois de suivi

De plus, on note un score de qualité de vie plus élevé au printemps et en été que ce soit avant ou après l'introduction de l'OMZ. Mais la différence entre les saisons n'est pas significative avant l'introduction. Les valeurs moyennes de qualité de vie sont plus basses après OMZ, la valeur moyenne de la qualité de vie est de 1,6 sur 10 au printemps, elle est de 1,5 sur 10 en été, en hiver elle descend à 1,2 sur 10 et la moyenne la plus basse est retrouvée en automne à 0,8 sur 10.

- Score fonctionnel

Si on compare le score fonctionnel total côté sur 15, 31 données sont disponibles avant l'introduction de l'OMZ (1 à 4 scores par patients) et 87 après l'introduction de l'OMZ (4 à 14 scores par patients), les résultats statistiques sont également significatifs avec $p < 0,001$ ($p = 0,001$ si on ajuste sur la saison). Le score médiant passant de 3 [1 ; 5] avant OMZ à 1 [0 ; 2] sous OMZ.

- Score clinique

Concernant le score clinique (score clinique total sur 18, comprenant le score clinique des 2 yeux), nous avons pu reporter 37 données avec 1 à 8 scores cliniques totaux par patient avant l'introduction de l'OMZ et 100 données avec 5 à 16 scores cliniques totaux par patient après la mise en place du traitement. Le score médian passe de 7 [4 ; 10] avant la mise sous OMZ à 3 [2 ; 6] sous OMZ. Le résultat est statistiquement significatif ($p=0,001$) avec le même résultat en ajustant sur la saison.

- Score de Bonini

L'évolution du score clinico-fonctionnel de Bonini est également significatif avant et après OMZ avec un $p=0,021$ ($p=0,047$ en ajustant sur la saison). Le score médian passe de 3 [2 ; 3] avant OMZ à 1 [0 ; 2] sous OMZ.

- Résultats secondaires

La diminution du nombre de poussées n'est pas statistiquement significative : le nombre médian de poussée passe de 1 [0 ; 2] à 0 [0 ; 1].

La diminution du nombre de gouttes avant et après la mise sous OMZ est significative avec une moyenne du nombre de gouttes entre chaque consultation avant l'introduction de l'OMZ à 56 qui passe à 12 après l'introduction du traitement ($p < 0,001$).

Nous avons également recherché des critères prédictifs de réponse au traitement.

Les analyses réalisées mettent en évidence une différence de réponse clinique selon que le patient ait un antécédent personnel d'eczéma ou non. En effet, la différence entre les moyennes du score clinique avant et après introduction de l'OMZ est statistiquement significative ($p=0,012$) entre le groupe sans antécédent d'eczéma et le groupe avec antécédent d'eczéma, avec une amélioration clinique plus importante dans le groupe avec antécédent d'eczéma. Les résultats sont non significatifs pour le score fonctionnel et la qualité de vie.

Concernant l'antécédent d'asthme et d'allergie alimentaire, les résultats ne sont pas significatifs et ne mettent pas en évidence une amélioration plus importante d'un groupe par rapport à l'autre. Excepté pour l'allergie alimentaire qui pourrait être un

facteur de meilleure réponse d'un point de vue symptomatologique ($p=0,018$ pour le score fonctionnel). L'analyse n'a pas pu être effectuée pour l'antécédent de rhinite car tous les patients sauf un, présentent ce critère.

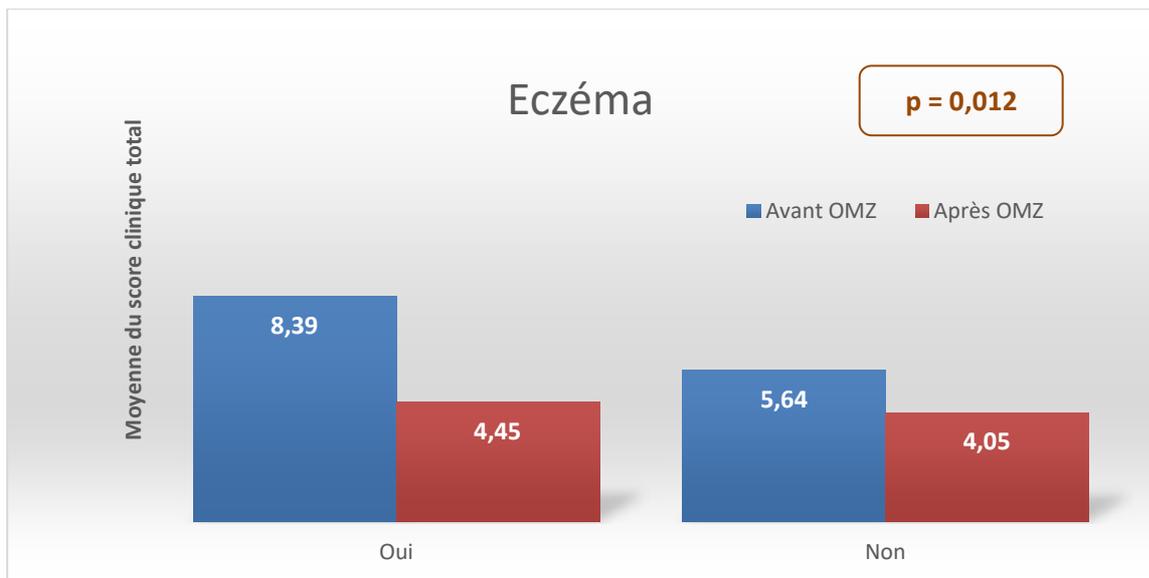


Figure 11 : Evolution du score clinique total en présence ou non d'un eczéma, avant et après l'introduction de l'OMZ

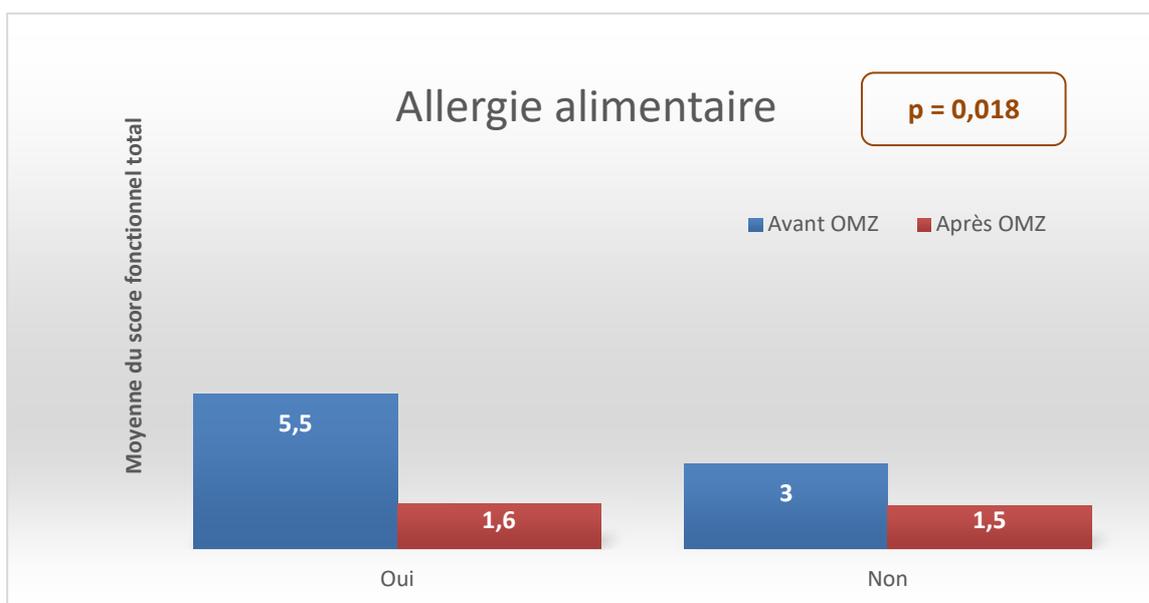


Figure 12 : Evolution du score clinique total en présence ou non d'un antécédent personnel d'allergie alimentaire, avant et après l'introduction de l'OMZ

La présence d'une hyperIgE, soit un taux d'IgE supérieur à 1500UI/ml, avant l'introduction du traitement semble être un facteur prédictif de bonne réponse clinique et fonctionnelle. En effet, la différence entre les moyennes du score clinique et fonctionnel avant l'introduction de l'OMZ et celles après son introduction sont statistiquement plus importantes dans le groupe ayant une hyperIgE en pré-thérapeutique. Les résultats ne sont pas significatifs pour la qualité de vie.

La présence d'un taux d'éosinophiles sanguins supérieur à la normale en pré-thérapeutique ne paraît pas être un facteur prédictif de bonne ou mauvaise réponse à l'Omalizumab puisque la différence des moyennes des scores cliniques entre avant et après le traitement n'est pas statistiquement différente suivant les groupes ($p=0,41$).

Concernant le taux de polynucléaires éosinophiles (PNE) dans les larmes, si l'on divise les patients en deux groupes : le premier groupe n'ayant pas ou peu de PNE dans les larmes et le deuxième groupe en ayant en quantité importante ou très importante. L'amélioration de la moyenne des scores cliniques après traitement est plus marquée avec une différence significative dans le deuxième groupe par rapport au premier groupe ($p=0,035$).

Les taux d'ECP dans les larmes et le sang ne semblent pas influencer la réponse clinique au traitement. En revanche, les patients avec un taux d'ECP très élevé dans le sérum ou dans les larmes, supérieur à 200 $\mu\text{g/L}$, auraient respectivement une amélioration du score fonctionnel et de qualité de vie statistiquement plus importante que les patients avec un taux d'ECP inférieur à 200 $\mu\text{g/L}$.

Il a été noté que si le patient avait une injection par mois, la diminution de la moyenne des scores cliniques avant et après traitement était moins importante et de façon significative, que si le patient recevait deux injections par mois ($p<0,001$).

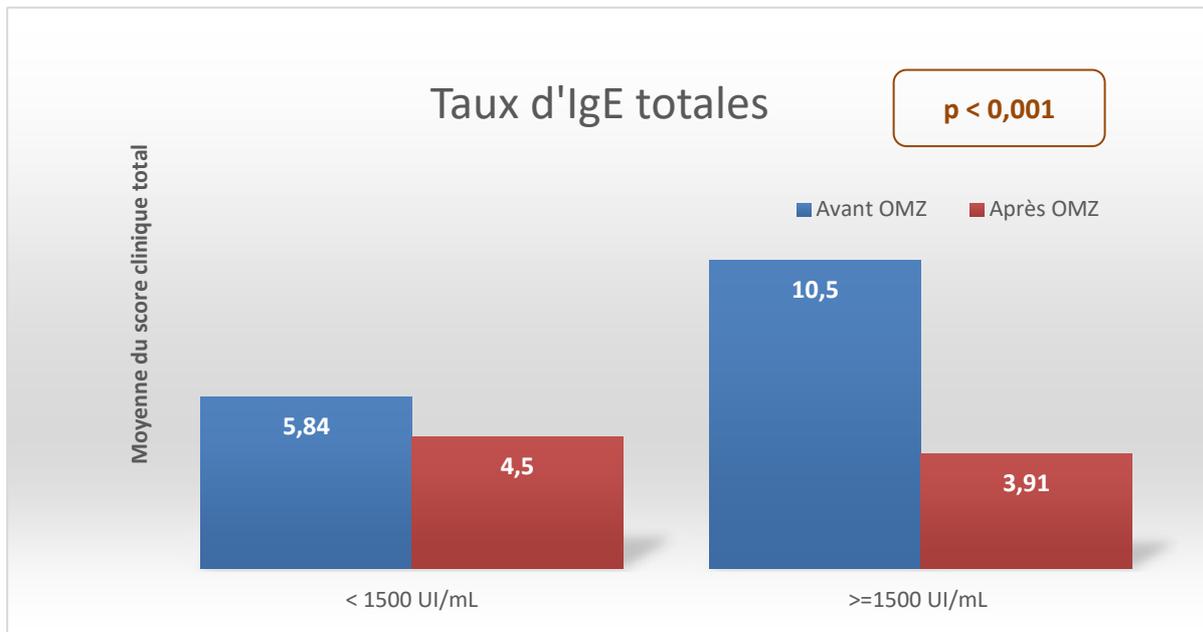


Figure 13 : Evolution du score clinique total en présence ou non d'une hyperIgE, avant et après l'introduction de l'OMZ

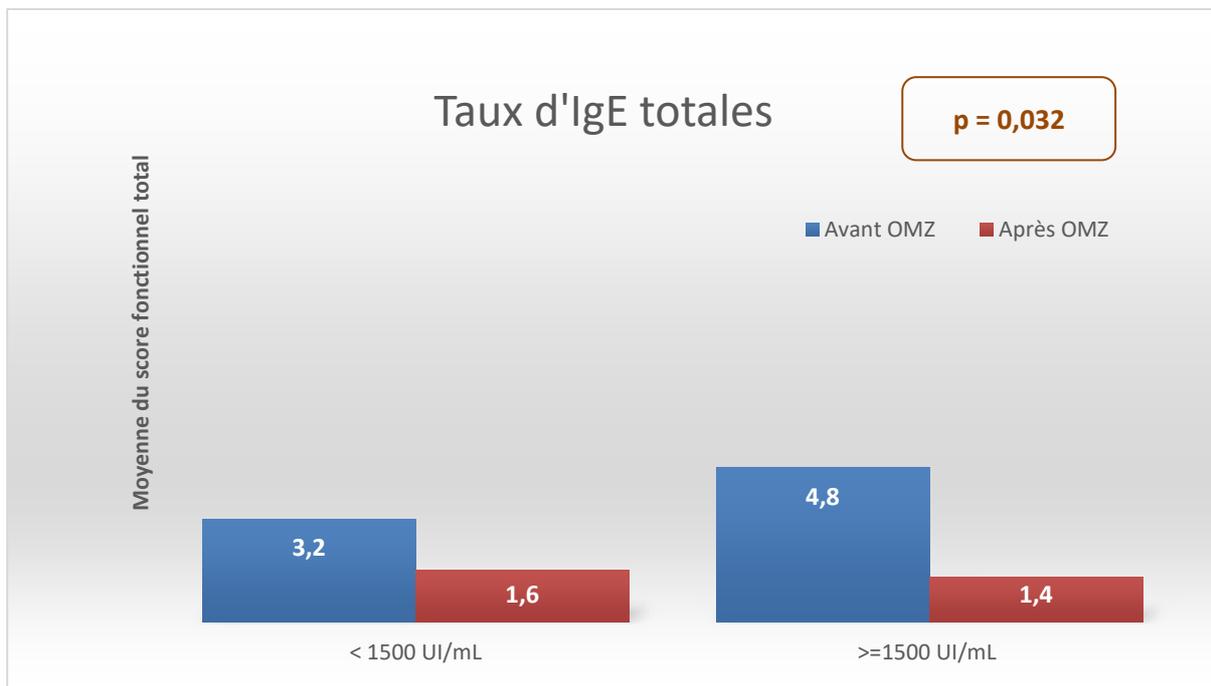


Figure 14 : Evolution du score fonctionnel total en présence ou non d'une hyperIgE, avant et après l'introduction de l'OMZ

IV. Discussion

L'Omalizumab est un anticorps anti-IgE qui réduit l'expression des récepteurs à IgE et contrôle ainsi la libération des médiateurs de l'allergie. Il a prouvé son efficacité chez l'enfant de moins de 6 ans dans les asthmes allergiques résistants au traitement de fond, modérés à sévères et l'urticaire chronique idiopathique.

Plusieurs cas cliniques avaient déjà été publiés montrant une possible efficacité de l'Omalizumab sur les symptômes de l'inflammation oculaire, notamment celle de Doan et al dont 3 patients sur 4 ont très bien répondu au traitement (43). De Klerk et al rapporte l'efficacité du traitement sur un jeune de 12 ans atteint d'une forme mixte et résistante au traitement habituel (44). Occasi et al a présenté également un patient de 15 ans pour lequel l'OMZ a été introduit en raison d'un asthme sévère et d'un eczéma atopique résistant aux traitements habituels et dont l'effet sur la KCV a été spectaculaire après 3 mois de traitement (46). Sanchez et al ont mis en évidence une efficacité de l'OMZ chez une adolescente de 15 ans souffrant d'une KCV résistante aux traitements topiques, à la corticothérapie systémique associée à une immunothérapie (45). Enfin, une étude publiée en 2016 d'Heffler et al montre l'efficacité de l'OMZ sur les symptômes de la KCV (brûlure et /ou sécheresse oculaire, rougeur conjonctivale, larmoiement et photophobie) chez 2 patients (une fille de 9 ans et un garçon de 21 ans) atteints de KCV sans asthme sévère associé. Une disparition complète des papilles géantes en quelques mois ayant été obtenue dans les deux cas (48).

Notre étude montre également un effet positif sur la qualité de vie, les scores cliniques et fonctionnels des patients atteints de KCV. Nos résultats confirment également une épargne en corticoïdes topiques lorsque l'OMZ est administré en association avec la ciclosporine.

Un autre résultat est en faveur d'une régression de la maladie sous OMZ : la différence du score de qualité de vie entre les saisons n'est pas significative avant l'introduction de l'OMZ alors qu'elle l'est après. Cela signifie que la KCV qui s'exprimait de façon perannuelle de par ses symptômes très importants, redevient une maladie saisonnière après la mise sous traitement.

Nous remarquons que l'ensemble de ces cas publiés concernent des enfants d'âge pubertaire sauf 3 patients sur les 4 dans l'article publié par Doan (un garçon de 10 ans et deux garçons de 7 ans) dont le patient non répondeur au traitement et la patiente de Heffler (9 ans). Or, une des caractéristiques de la KCV est de guérir lors de la puberté. Dans notre étude, l'âge moyen est de 12 ans. Or, 4 patients avaient moins de 12 ans à l'introduction de l'OMZ avec des extrêmes pour l'âge minimum (6 ans) et l'âge maximum (18 ans). Ainsi, notre étude montre bien que l'amélioration ne concerne pas seulement les enfants en âge pubertaire.

L'amélioration de la qualité de vie est détectable dès le premier mois après l'introduction de l'OMZ. Ce délai d'action est concordant avec les présentations précédentes puisqu'au maximum, l'effet est remarqué à 8 semaines excepté pour l'adolescente dans l'étude de Sanchez et al où l'effet ne s'est ressenti qu'après 6 mois de traitement. Il est précisé que l'observance n'a pas été parfaite chez cette adolescente, ce qui pourrait expliquer cet allongement du délai d'action. En ce qui concerne l'asthme sévère, on considère l'échec de l'OMZ après 16 semaines de traitement.

La différence entre la qualité de vie avant l'introduction de l'Omalizumab et après son introduction aurait pu être encore plus marquée si les données antérieures à la mise sous traitement avaient été plus nombreuses. En effet, la plupart des patients ont commencé à coter leur qualité de vie quotidienne seulement quelques semaines voire quelques jours avant la première injection d'OMZ. Or, nous savons que si ces patients ont eu accès à une consultation spécialisée d'ophtalmo-allergologie au CHU, parfois à distance de chez eux, leur qualité de vie devait probablement être très altérée.

Nos analyses n'ont pas mis en évidence la saisonnalité de la KCV avant l'introduction du traitement mais notre population n'est pas représentative des patients atteints de KCV puisqu'il ne s'agissait que de formes sévères et une majorité de patients évoluaient sur un mode perannuel.

L'OMZ étant un anti-IgE, on peut penser que cette molécule sera d'autant plus efficace que les patients présentent un taux d'IgE élevé. Nous le mettons clairement en évidence dans notre étude avec une amélioration clinique et fonctionnelle plus importante chez les patients ayant une hyperIgE. Mais, il existe peut-être un biais car les patients avec une hyperIgE avant traitement avaient aussi une moyenne du score

clinique total et du score fonctionnel total bien plus élevée que les patients sans hyperIgE. De plus, des études ont montré l'efficacité de l'OMZ dans d'autres affections non IgE dépendantes telles que la pneumonie chronique à éosinophiles (49) et la granulomatose éosinophile avec polyangéite (50).

Parmi les 4 patients de Doan, un patient était non répondeur et il s'agissait du seul patient sans antécédent allergique. Notre série ne permet pas de comparer l'effet entre les patients allergiques et non allergiques. En effet, tous nos patients avaient au moins un antécédent personnel d'allergie qu'elle soit respiratoire, cutanée, ORL ou alimentaire et la très grande majorité des patients (91%) avait des tests cliniques d'allergie positifs. Notre échantillon n'est soit pas représentatif de la population des patients atteints de KCV sévère ou bien les patients dont la KCV met principalement en jeu le mécanisme IgE-médié ont des atteintes plus sévères.

Les résultats de nos analyses montrent que le fait d'avoir deux injections par mois permettrait d'obtenir une amélioration plus importante du score clinique et fonctionnel par rapport aux patients recevant qu'une injection mensuelle. Or, il existe un biais statistique de confusion puisque les patients qui recevaient une injection par mois avait un score clinique avant traitement déjà nettement plus faible que les patients recevant deux injections par mois. De plus le rythme d'injections par mois est codifié selon les règles de prescription du fabricant en fonction du poids et du taux sériques d'IgE totales circulantes.

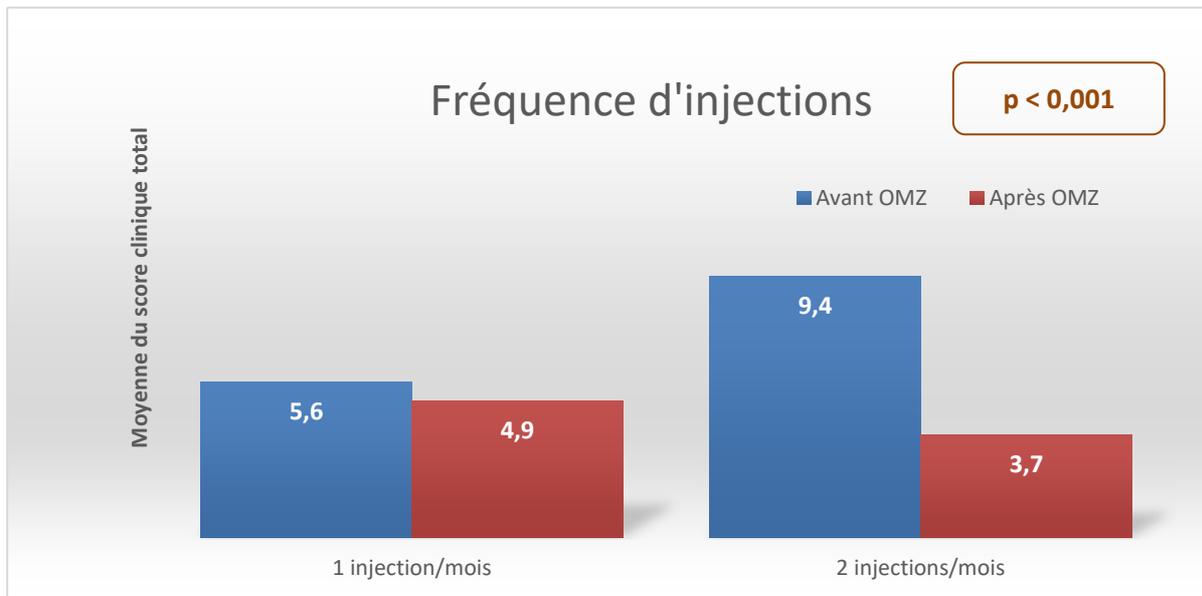


Figure 14 : Evolution du score clinique total selon si les patients reçoivent une ou deux injection(s) par mois, avant et après l'introduction de l'OMZ

Il en est de même pour les polynucléaires éosinophiles dans les larmes. Le score clinique avant traitement était déjà plus bas chez les patients avec peu ou pas de PNE dans les larmes.

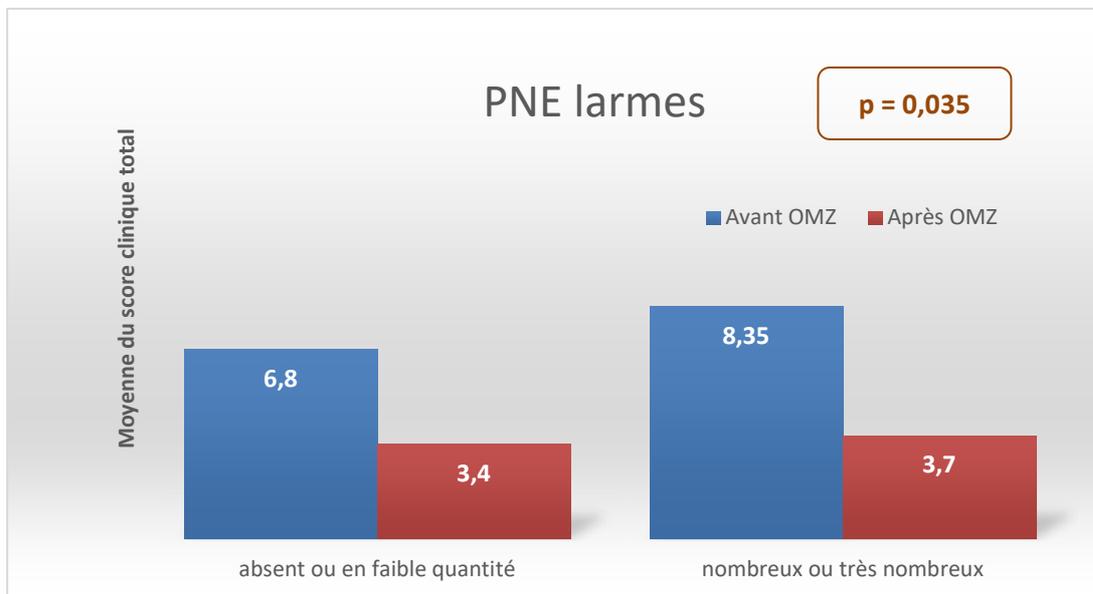


Figure 15 : Evolution du score clinique total en fonction du taux de PNE dans les larmes, avant et après l'introduction de l'OMZ

Une étude réalisée dans le cadre de l'asthme sévère par Hanania (32) a démontré que les patients présentant une éosinophilie sanguine supérieure à 260/mm³ en pré-thérapeutique avaient une réduction plus importante du taux d'exacerbations d'asthme. Le taux d'éosinophiles sanguins pourrait donc être un facteur prédictif de réponse au traitement. Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence ce facteur prédictif. Le seuil de 260/mm³ n'a pas pu être testé puisque tous nos patients avaient un taux d'éosinophiles sanguins supérieur.

La présence d'un taux d'ECP dans le sang supérieur à 200 µg/L pourrait également constituer un critère prédictif de bonne réponse fonctionnelle au traitement. Dans l'asthme, il s'agit d'un marqueur de l'inflammation bronchique mais il n'a pas été prouvé que l'OMZ était plus efficace chez les patients avec un taux d'ECP élevé. Notre étude objective que le critère « taux d'ECP dans le sang » est, à la différence du taux d'ECP dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire, un bon critère de sélection des patients atteints de conjonctivite allergique. Il en est de même pour le taux d'ECP dans les larmes.

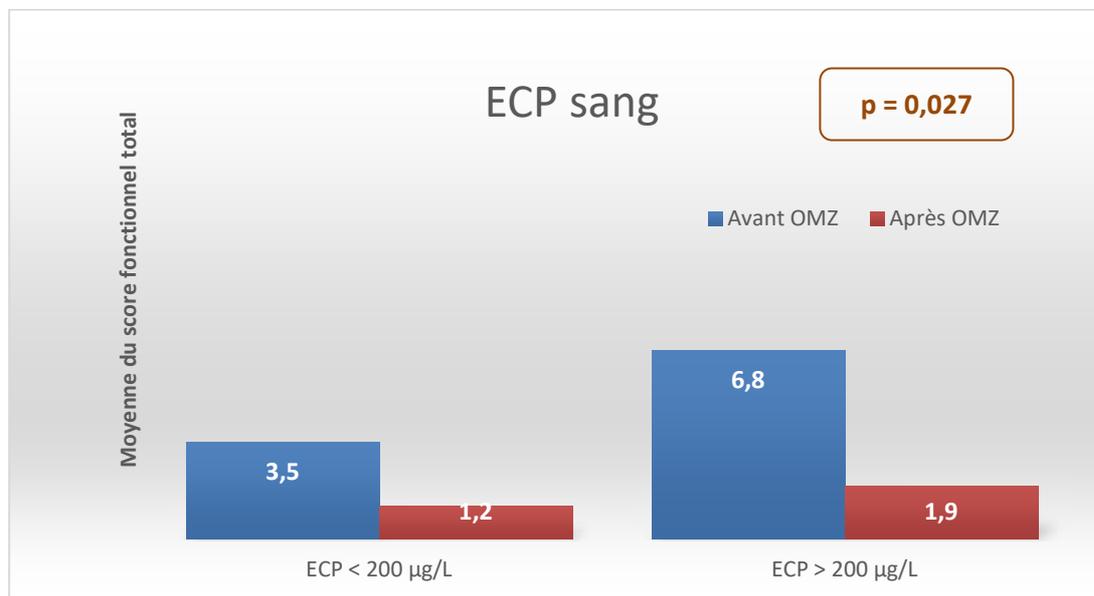


Figure 16 : Evolution du score fonctionnel total en fonction du taux d'ECP dans le sérum, avant et après l'introduction de l'OMZ

L'OMZ semble être un traitement sans risque majeur car seuls trois patients sur onze ont présenté des effets secondaires à type de réaction cutanée, de céphalées et de douleurs abdominales. Ces effets secondaires sont restés transitoires et le traitement a été poursuivi pour 2 patients sur les 3. Plusieurs études ont été réalisées dans le cadre de l'asthme et mettent en avant son innocuité avec des effets indésirables rares et non graves (51). Des infections virales des voies aériennes supérieures, des céphalées, une asthénie, des arthralgies et douleurs au point d'injection ont été les plus fréquemment décrits (52) (36).

Toutes les études ayant étudié les effets à long terme sont rassurantes car elles ne mettent pas en évidence d'augmentation de l'incidence du cancer chez les patients traités par OMZ (53) (54) (55) (56) (57) (58) (59). Notamment l'étude prospective de Long et al dont le suivi médian était de 5 ans (47). La HAS (la Haute Autorité de Santé) rapporte de très rares cas de maladie sérique et de formation d'auto-anticorps anti-OMZ.

Concernant le risque d'anaphylaxie, il est très faible. La HAS rapporte un taux de réactions anaphylactiques stable depuis sa commercialisation, correspondant à moins de 3 cas pour 1000 patients-années.

En revanche, le coût de ce traitement est élevé. L'Omalizumab est un traitement coûteux qui nécessite des rendez-vous toutes les 2 à 4 semaines sur une période prolongée avec des dépenses médicales et paramédicales. Les facteurs socioéconomiques méritent d'être analysés dans de futures études.

On ne connaît pas la durée optimale de traitement pour éviter une nouvelle aggravation de la maladie. Pour l'asthme sévère, il est recommandé, sans preuve scientifique à l'appui, de poursuivre l'OMZ pendant une durée minimale de 3 ans (60). Chez les patients traités nous avons convenu de le continuer jusqu'à disparition complète des crises inflammatoires tout au long de l'année.

La voie d'administration peut représenter un inconvénient car il s'agit d'injections sous-cutanées potentiellement redoutées par les enfants et pouvant être à l'origine de réaction cutanée au point d'injection mais elle a l'avantage de pouvoir contrôler l'observance.

V. Conclusion

Notre étude est la première cohorte qui montre une efficacité de l'Omalizumab sur l'atteinte clinique de la kératoconjonctivite vernale. Nous mettons, en plus, en évidence une amélioration de la qualité de vie chez tous les patients avec une bonne tolérance pour la majorité des patients.

Il s'agit de la plus grande étude réalisée sur ce sujet puisque nous avons analysé les données de 11 patients. Cela nous laisse un réel espoir sur le véritable effet de l'Omalizumab dans les kératoconjonctivites vernales. Si d'autres études, avec une plus grande cohorte, prospectives, multicentriques sont réalisées à ce sujet, l'Omalizumab pourrait constituer un recours séduisant dans les cas de kératoconjonctivites sévères résistantes aux traitements habituels ou corticodépendantes.

Notre étude objective des facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement. Un antécédent d'eczéma, d'allergie alimentaire, la présence d'une hyperIgE, de nombreux polynucléaires éosinophiles dans les larmes et un taux d'ECP dans les larmes ou le sang supérieur à 200 µg/L sont des critères annonçant l'efficacité de l'Omalizumab sur l'atteinte clinique, fonctionnelle ou sur l'amélioration de la qualité de vie.

Des études contrôlées et randomisées devront être réalisées pour clarifier le profil exact du patient candidat au traitement et le schéma de traitement à réaliser.

P. Fournie
Professeur FOURNIE Pierre
Service d'Ophthalmologie
CHU de Toulouse - Hôpital Purpan
TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex 9
310783048

Vu permis d'impression
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan

Didier Carrié
Didier CARRIÉ

Annexe : Tableau de score de qualité de vie à remplir quotidiennement par le patient seul ou à l'aide de ses parents

| mars 2017 | | Niveau de la Qualité de Vie | | | | | | | | | | Corticoïdes | | Nomb e de CS d' Ophtal |
|--------------|------|-----------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-------------|-------------------------|---------------------------------|
| JOUR | DATE | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Nom | Nb gouttes / jour | |
| Exemple | | | | | | | | | | | | | | |
| Mercredi | 1 | | | | | | | | | | | | | |
| Jeudi | 2 | | | | | | | | | | | | | |
| Vendredi | 3 | | | | | | | | | | | | | |
| Samedi | 4 | | | | | | | | | | | | | |
| Dimanche | 5 | | | | | | | | | | | | | |
| Lundi | 6 | | | | | | | | | | | | | |
| Mardi | 7 | | | | | | | | | | | | | |
| Mercredi | 8 | | | | | | | | | | | | | |
| Jeudi | 9 | | | | | | | | | | | | | |
| Vendredi | 10 | | | | | | | | | | | | | |
| Samedi | 11 | | | | | | | | | | | | | |
| Dimanche | 12 | | | | | | | | | | | | | |
| Lundi | 13 | | | | | | | | | | | | | |
| Mardi | 14 | | | | | | | | | | | | | |
| Mercredi | 15 | | | | | | | | | | | | | |
| Jeudi | 16 | | | | | | | | | | | | | |
| Vendredi | 17 | | | | | | | | | | | | | |
| Samedi | 18 | | | | | | | | | | | | | |
| Dimanche | 19 | | | | | | | | | | | | | |
| Lundi | 20 | | | | | | | | | | | | | |
| Mardi | 21 | | | | | | | | | | | | | |
| Mercredi | 22 | | | | | | | | | | | | | |
| Jeudi | 23 | | | | | | | | | | | | | |
| Vendredi | 24 | | | | | | | | | | | | | |
| Samedi | 25 | | | | | | | | | | | | | |
| Dimanche | 26 | | | | | | | | | | | | | |
| Lundi | 27 | | | | | | | | | | | | | |
| Mardi | 28 | | | | | | | | | | | | | |
| Mercredi | 29 | | | | | | | | | | | | | |
| Jeudi | 30 | | | | | | | | | | | | | |
| Vendredi | 31 | | | | | | | | | | | | | |

Bibliographie

1. Manners T. Managing eye conditions in general practice. *BMJ*. 27 sept 1997;315(7111):816-7.
2. Gradman J, Wolthers OD. Allergic conjunctivitis in children with asthma, rhinitis and eczema in a secondary outpatient clinic. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. nov 2006;17(7):524-6.
3. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy*. janv 2009;64(1):123-48.
4. Geraldini M, Chong Neto HJ, Riedi CA, Rosário NA. Epidemiology of ocular allergy and co-morbidities in adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. août 2013;89(4):354-60.
5. Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, Kowalski ML, Groblewska A, Jedrzejczak-Czechowicz M, et al. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy*. nov 2012;67(11):1327-37.
6. Bonini S, Bonini S, Lambiase A, Marchi S, Pasqualetti P, Zuccaro O, et al. Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term followup. *Ophthalmology*. juin 2000;107(6):1157-63.
7. Leonardi A, Busca F, Motterle L, Cavarzeran F, Fregona IA, Plebani M, et al. Case series of 406 vernal keratoconjunctivitis patients: a demographic and epidemiological study. *Acta Ophthalmol Scand*. juin 2006;84(3):406-10.
8. Bremond-Gignac D, Donadieu J, Leonardi A, Pouliquen P, Doan S, Chiambarretta F, et al. Prevalence of vernal keratoconjunctivitis: a rare disease? *Br J Ophthalmol*. août 2008;92(8):1097-102.
9. Bonini S, Coassin M, Aronni S, Lambiase A. Vernal keratoconjunctivitis. *Eye Lond Engl*. avr 2004;18(4):345-51.
10. Arif AS, Aaqil B, Siddiqui A, Nazneen Z, Farooq U. Corneal Complications And Visual Impairment In Vernal Keratoconjunctivitis Patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad JAMC*. mars 2017;29(1):58-60.
11. De Smedt S, Wildner G, Kestelyn P. Vernal keratoconjunctivitis: an update. *Br J Ophthalmol*. janv 2013;97(1):9-14.
12. Hong J, Zhong T, Li H, Xu J, Ye X, Mu Z, et al. Ambient air pollution, weather changes, and outpatient visits for allergic conjunctivitis: A retrospective registry study. *Sci Rep*. 1 avr 2016;6:23858.
13. Motterle L, Diebold Y, Enríquez de Salamanca A, Saez V, Garcia-Vazquez C, Stern ME, et al. Altered expression of neurotransmitter receptors and neuromediators in vernal keratoconjunctivitis. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. avr 2006;124(4):462-8.
14. Micera A, Lambiase A, Bonini S. The role of neuromediators in ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. oct 2008;8(5):466-71.
15. Bonini S, Lambiase A, Sgrulletta R, Bonini S. Allergic chronic inflammation of the ocular surface in vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. oct 2003;3(5):381-7.

16. Calder VL, Jolly G, Hingorani M, Adamson P, Leonardi A, Secchi AG, et al. Cytokine production and mRNA expression by conjunctival T-cell lines in chronic allergic eye disease. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* sept 1999;29(9):1214-22.
17. El-Asrar AMA, Struyf S, Al-Kharashi SA, Missotten L, Damme JV, Geboes K. Expression of T lymphocyte chemoattractants and activation markers in vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol.* 1 oct 2002;86(10):1175-80.
18. Leonardi A, Borghesan F, Faggian D, Secchi A, Plebani M. Eosinophil cationic protein in tears of normal subjects and patients affected by vernal keratoconjunctivitis. *Allergy.* juill 1995;50(7):610-3.
19. BenEzra D. *Blepharitis and Conjunctivitis. Guidelines for Diagnosis and Treatment.* 1st edition. Barcelona: Editorial Glosa; 2006. 248 p.
20. Di Girolamo N, Coroneo M, Wakefield D. Epidermal growth factor receptor signaling is partially responsible for the increased matrix metalloproteinase-1 expression in ocular epithelial cells after UVB radiation. *Am J Pathol.* août 2005;167(2):489-503.
21. Gradman J, Wolthers OD. Allergic conjunctivitis in children with asthma, rhinitis and eczema in a secondary outpatient clinic. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* nov 2006;17(7):524-6.
22. Griffin RY, Sarici A, Unal M. Acquired ptosis secondary to vernal conjunctivitis in young adults. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* déc 2006;22(6):438-40.
23. Cameron JA. Shield ulcers and plaques of the cornea in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology.* juin 1995;102(6):985-93.
24. Kaya V, Karakaya M, Utine CA, Albayrak S, Oge OF, Yilmaz OF. Evaluation of the corneal topographic characteristics of keratoconus with orbiscan II in patients with and without atopy. *Cornea.* sept 2007;26(8):945-8.
25. Leonardi A, Silva D, Formigo DP, Bozkurt B, Sharma V, Allegri P, et al. Management of ocular allergy. *Allergy.* 2019;74(9):1611-30.
26. Singh S, Pal V, Dhull CS. Supratarsal injection of corticosteroids in the treatment of refractory vernal keratoconjunctivitis. *Indian J Ophthalmol.* déc 2001;49(4):241-5.
27. Zaouali S, Kahloun R, Attia S, Jelliti B, Trigui M, Yahia SB, et al. Supratarsal injection of triamcinolone acetonide and childhood allergic keratoconjunctivitis. *Int Ophthalmol.* avr 2012;32(2):99-106.
28. Kosrirukvongs P, Vichyanond P, Wongsawad W. Vernal keratoconjunctivitis in Thailand. *Asian Pac J Allergy Immunol.* mars 2003;21(1):25-30.
29. Doan S, Gabison E, Abitbol O, Gatinel D, Chast F, Hoang-Xuan T. [Efficacy of topical 2% cyclosporine A as a steroid-sparing agent in steroid-dependent vernal keratoconjunctivitis]. *J Fr Ophthalmol.* sept 2007;30(7):697-701.
30. Keklikci U, Soker SI, Sakalar YB, Unlu K, Ozekinci S, Tunik S. Efficacy of topical cyclosporin A 0.05% in conjunctival impression cytology specimens and clinical findings of severe vernal keratoconjunctivitis in children. *Jpn J Ophthalmol.* oct 2008;52(5):357-62.

31. Pucci N, Caputo R, Mori F, De Libero C, Di Grande L, Massai C, et al. Long-term safety and efficacy of topical cyclosporine in 156 children with vernal keratoconjunctivitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. sept 2010;23(3):865-71.
32. Nochez Y, Denoyer A, Pisella P-J. [0.05% cyclosporine a for treatment of chronic severe ocular surface disease]. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. août 2009;44(4):406-11.
33. Labcharoenwongs P, Jirapongsananuruk O, Visitsunthorn N, Kosrirukvongs P, Saengin P, Vichyanond P. A double-masked comparison of 0.1% tacrolimus ointment and 2% cyclosporine eye drops in the treatment of vernal keratoconjunctivitis in children. *Asian Pac J Allergy Immunol*. sept 2012;30(3):177-84.
34. Attas-Fox L, Barkana Y, Iskhakov V, Rayvich S, Gerber Y, Morad Y, et al. Topical tacrolimus 0.03% ointment for intractable allergic conjunctivitis: an open-label pilot study. *Curr Eye Res*. juill 2008;33(7):545-9.
35. Guo P, Kheirkhah A, Zhou W, Qin L, Shen X. Surgical resection and amniotic membrane transplantation for treatment of refractory giant papillae in vernal keratoconjunctivitis. *Cornea*. juin 2013;32(6):816-20.
36. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 3 mai 2011;154(9):573-82.
37. Maurer M, Rosén K, Hsieh H-J, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 7 mars 2013;368(10):924-35.
38. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. juill 2013;132(1):101-9.
39. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob J-J, Bülbül Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. janv 2015;135(1):67-75.
40. Tsaouri S, Tseretopoulou X, Priftis K, Ntzani EE. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol Pract*. juin 2014;2(3):332-340.e1.
41. Schneider LC, Rachid R, LeBovidge J, Blood E, Mittal M, Umetsu DT. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. déc 2013;132(6):1368-74.
42. Taillé C, Doan S, Neukirch C, Aubier M. Omalizumab for severe atopic keratoconjunctivitis. *BMJ Case Rep [Internet]*. 28 oct 2010 [cité 7 août 2019];2010. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3029882/>
43. Doan S, Amat F, Gabison E, Saf S, Cochereau I, Just J. Omalizumab in Severe Refractory Vernal Keratoconjunctivitis in Children: Case Series and Review of the Literature. *Ophthalmol Ther*. juin 2017;6(1):195-206.

44. de Klerk TA, Sharma V, Arkwright PD, Biswas S. Severe vernal keratoconjunctivitis successfully treated with subcutaneous omalizumab. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. juin 2013;17(3):305-6.
45. Santamaría L, Sánchez J. [Long-term efficacy of omalizumab in patients with conventional treatment-resistant vernal keratoconjunctivitis]. *Rev Alerg Mex Tecamachalco Puebla Mex* 1993. juin 2018;65(2):192-6.
46. Occasi F, Duse M, Nebbioso M, De Castro G, Di Fraia M, Capata G, et al. Vernal keratoconjunctivitis treated with omalizumab: A case series. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. août 2017;28(5):503-5.
47. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, Guinan E, Eisner M, Bradley MS, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. sept 2014;134(3):560-567.e4.
48. Heffler E, Picardi G, Liuzzo MT, Pistorio MP, Crimi N. Omalizumab Treatment of Vernal Keratoconjunctivitis. *JAMA Ophthalmol*. avr 2016;134(4):461-3.
49. Kaya H, Gümüş S, Uçar E, Aydoğan M, Muşabak U, Tozkoparan E, et al. Omalizumab as a steroid-sparing agent in chronic eosinophilic pneumonia. *Chest*. août 2012;142(2):513-6.
50. Giavina-Bianchi P, Giavina-Bianchi M, Agondi RC, Kalil J. Anti-IgE in Churg-Strauss syndrome. *Thorax*. mars 2009;64(3):272; author reply 272-273.
51. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 19 avr 2006;(2):CD003559.
52. Casale TB, Condemi J, LaForce C, Nayak A, Rowe M, Watrous M, et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 19 déc 2001;286(23):2956-67.
53. Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C, Blogg M, Zhu J, Eisner MD, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol*. avr 2012;129(4):983-989.e6.
54. Källén B, Gunnarskog J, Conradson TB. Cancer risk in asthmatic subjects selected from hospital discharge registry. *Eur Respir J*. mai 1993;6(5):694-7.
55. Fernández C, Busse W, Reisner C, Gupta N. Clinical data do not suggest a causal relationship between omalizumab therapy and cancer. *Proc Am Thorac Soc*. 1 janv 2005;2:A359.
56. Wang H, Rothenbacher D, Löw M, Stegmaier C, Brenner H, Diepgen TL. Atopic diseases, immunoglobulin E and risk of cancer of the prostate, breast, lung and colorectum. *Int J Cancer*. 1 août 2006;119(3):695-701.
57. Eriksson NE, Holmén A, Högstedt B, Mikoczy Z, Hagmar L. A prospective study of cancer incidence in a cohort examined for allergy. *Allergy*. sept 1995;50(9):718-22.
58. Ji J, Shu X, Li X, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Cancer risk in hospitalised asthma patients. *Br J Cancer*. 10 mars 2009;100(5):829-33.
59. Johnston A, Smith C, Zheng C, Aaron SD, Kelly SE, Skidmore B, et al. Influence of prolonged treatment with omalizumab on the development of solid epithelial cancer in

patients with atopic asthma and chronic idiopathic urticaria: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* oct 2019;49(10):1291-305.

60. Pradère P, Garcia G, Humbert M, Aubier M, Taillé C. [Omalizumab: What have we learned after ten years of prescription?]. *Rev Mal Respir.* févr 2016;33(2):117-27.

EFFICACITE DU TRAITEMENT PAR OMALIZUMAB POUR LA KERATOCONJONCTIVITE VERNALE SEVERE DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT : UNE SERIE DE 11 CAS

Objectifs : Evaluer l'efficacité de l'Omalizumab (OMZ) dans le traitement des kératoconjunctivites vernales sévères de l'enfant et de l'adolescent.

Matériels et méthodes : 11 patients atteints de kératoconjunctivite vernale résistante aux traitements habituels ont été traités par OMZ. Recueil quotidien de la qualité de vie, des prises de corticoïdes et du nombre de poussées. Des scores fonctionnel et clinique étaient calculés.

Résultats : 10 garçons/1 fille, 6 à 18 ans (âge moyen = 12,4 ans). Amélioration très significative ($p = 0,01$) sous OMZ du score de qualité de vie confirmée dans le temps ($p < 0,001$) et persistante lorsque les valeurs étaient ajustées sur la saison. Amélioration significative du score fonctionnel et clinique et des prises de corticoïdes.

Conclusion : Option thérapeutique intéressante dans le traitement des kératoconjunctivites vernales sévères, l'OMZ justifie des études de phase II.

EFFICACY OF OMALIZUMAB TREATMENT FOR SEVERE VERNAL KERATOCONJUNCTIVITIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: A SERIE OF 11 CASES

Purpose: To evaluate the efficacy of Omalizumab (OMZ) in the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis in children and adolescents.

Materials and methods: 11 patients with vernal keratoconjunctivitis resistant to usual treatments were treated with OMZ. Daily collection of quality of life, number of steroid drops and number of relapses. Functional and clinical scores were calculated.

Results: 10 boys/1 girl, 6 to 18 years old (average age = 12.4 years old). Under OMZ very significant improvement ($p = 0.01$) in the quality of life score, confirmed over time ($p < 0.001$) and persistent when adjusted for the season. Significant improvement in functional and clinical score and a decreased need in topical steroid.

Conclusion: An interesting therapeutic option in the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis, OMZ justifies phase II studies.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : kératoconjunctivite vernale, Omalizumab, Qualité de Vie, allergie, IgE médiée, hypersensibilité

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Jean-Luc FAUQUERT